

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

899

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

David ZAKIN

Né le 27 Janvier 1908, à BROOKLYN (U. S. A.)

L'ALLERGIE
DANS LA SYPHILIS
ETAT ACTUEL DE LA QUESTION

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—
1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

David ZAKIN

Né le 27 Janvier 1908, à BROOKLYN (U. S. A.)

L'ALLERGIE
DANS LA SYPHILIS
ETAT ACTUEL DE LA QUESTION

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—
1936

I. — Professeurs

MM.

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie médicale et générale
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie

ROUVIÈRE
 Léon BINET
 STROHL
 DESGREZ
 Robert DEBRE
 ERUMPT
 BAUDOUIN
 ABRAMI
 CHEVASSU
 ROUSSY
 CHAMPY
 TIFI NEAU
 HARVIER
 TANON
 BALTHAZARD
 LAIGNEL

Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

LAVASTINE
 FIESSINGER
 Maur. VILLARET
 LOEPER
 CARNOT
 CLERC

Clinique médicale

Marcel LABBE
 LEREBoullet
 NOBECOURT
 H. CLAUDE
 GOUGEROT
 GUILLAIN
 LEMIERRE

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

CUNEO
 GOSSET
 GREGOIRE
 LENORMANT
 TERRIEN
 MARION
 BRINDEAU
 COUVELAIRE

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

JEANNIN
 MOCQUOT
 OMBREDANNE
 RATHERY
 LEMAITRE
 Pierre DUVAL
 SERGENT
 BEZANCON
 MATHIEU
 LAUBRY

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
 Cardiologie clinique

Professeurs sans chaire

HOVELACQUE
 MULON
 OLIVIER
 VERNE

II. — Agrégés en exercice

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD Henri Pathologie médicale.
 BERNARD Et... Pathologie médicale.
 BESANCON (J.) Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK

BRENTANO Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.

MM.

DE GAUDART
 D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 DE GENNES... Pathologie médicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LABBE Henri.. Chimie biologique
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOL... Obstétrique.
 LAROCHE Guy. Pathologie médicale
 LELONG Pathologie médicale.



MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J) ..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX ..	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ...	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-	
DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE .	Médecine légale
PORTES	Obstétrique.
RENARD (L.).	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale
TROISIER	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III. Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique
NEVEU-	
LEMAIRE	Parasitologie
PHILIBERT ...	Bactériologie.

IV. Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE.	} Clinique médicale	
AUBERTIN		
BRULE		
CHABROL		
CHIRAY		
DONZELOT		
DUVOIR		
LIAN		
VALLERY-RADOT		
(Pasteur).		
SEZARY		

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale	
BROCC		
CADENAT		
GATELLIER		
HEITZ-BOYER .		
MOURE		
QUENU		
SCHWARTZ	} Clinique obstétricale	
VELTER		
ECALLE		
GUENIOT		
LE LORIER		
LEVY-SOLAL ...		
METZGER		

V. -- Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé.....	Stomatologie.
RUPPE	Microbiologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

A J. G.

A M. le Professeur H. GOUGEROT

Professeur de Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de notre thèse.*

A M. le Docteur R. DEGOS

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Qui nous a donné le sujet de cette thèse
et pour l'en remercier.*

A NOS MAITRES DES HOPITAUX

INTRODUCTION

Nul ne met en doute aujourd'hui le rôle important joué par l'allergie dans la syphilis. Toutefois, les méthodes utilisées pour la mise en évidence de cette allergie ne jouissent pas d'opinions aussi unanimes. Depuis l'étude de Noguchi sur cette question, des travaux nombreux ont abouti à des conclusions diverses suivant les pays et les époques. Malgré cette diversité, un point capital reste bien établi : à côté de l'intérêt didactique et théorique de la question, se place un intérêt pratique immédiat, intérêt de diagnostic, de pronostic et de thérapeutique.

L'allergie, mode de défense de l'organisme contre son infection, nous éclaire sur la pathogénie des diverses formes de la syphilis. Comme dans la plupart des maladies microbiennes, l'issue de la lutte entre le microbe et l'organisme dépend presque exclusivement des moyens de défense que ce dernier réussit à mettre en œuvre. Une étude approfondie de l'allergie dans la syphilis, et à son défaut, des moyens utilisables pour la provoquer, peut donc faire faire un pas en avant dans la domination de cette maladie.

Nous espérons que cette mise au point de la question rendra service aux chercheurs et leur indiquera les diverses orientations possibles des travaux futurs.

HISTORIQUE

La réaction à la tuberculine, introduite par Von Pirquet, il y a trente ans, a marqué le début de recherches intensives sur la question du développement d'une hypersensibilité allergique de la peau vis-à-vis de l'agent pathogène au cours de certaines maladies infectieuses. La malleïne, la typhoïdine, la streptothricine et la luetine sont des exemples d'un groupe de réactifs proposés pour la détection de cette propriété. En matière de syphilis, la luetine a soulevé beaucoup de controverses, et malgré les travaux poursuivis dans divers pays, elle n'a pas encore trouvé une place nettement définie dans l'arsenal de la syphilis.

Avant même que l'agent causal de la syphilis fût découvert, certains investigateurs, tels Finger et Landsteiner ont cherché, mais sans résultats significatifs, à provoquer une réaction cutanée dans cette maladie en se servant d'un organe syphilitique comme antigène. L'utilisation d'un test cutané comme aide-diagnostic de la syphilis a, de longue date, tenté les investigateurs ; ainsi Tarnowsky, qui en 1877 a promulgué une épreuve cutanée favorisant l'apparition d'une lésion syphilitique à la suite d'un traumatisme local de la peau après l'application d'une pâte caustique.

La découverte du tréponème pâle, en 1905, par Schaudin, donna un nouvel essor à l'étude des réactions cutanées dans la syphilis. Dès ce moment, nous pouvons distinguer trois étapes successives dans l'uti-

lisation de produits tréponémiques pour tester l'allergie syphilitique :

1° Emploi d'extraits de tissus humains infectés par le virus syphilitique.

2° Emploi de luétines culturales.

3° Emploi de luétines organiques ou tissulaires.

I. — EXTRAITS DE TISSUS HUMAINS INFECTÉS

Tedeschi en 1908 fut un des premiers à essayer la cuti-réaction en clinique à l'aide d'extraits aqueux de chancres filtrés sur filtres Berkefeld. A la même époque, Neisser entreprit une étude très sérieuse de cette question. Mcirowsky en 1909, travaillant dans la clinique de Neisser, obtint des résultats positifs chez des syphilitiques avec un extrait de foie d'héredo-syphilitique, mais étant donné les résultats analogues obtenus chez des non syphilitiques il désapprouva la valeur pratique de la réaction. Il observa cependant que l'intensité et le pourcentage des réactions positives étaient plus élevés chez les syphilitiques que chez les non syphilitiques. Ciuffo également en 1908 arriva aux mêmes conclusions après obtention de réactions plus marquées chez des non syphilitiques. En 1910 Nicolas, Favre et leurs collaborateurs obtinrent des résultats favorables en utilisant des extraits glycélinés concentrés de foie riche en spirochètes. Fontana, enfin, après une étude comparative de la réaction cutanée et des réactions sérologiques, conclut que la première manquait de spécificité.

II. — LUÉTINE CULTURALE

Ainsi bien qu'encourageants dans certains cas, les premiers essais de production de réactions cutanées par injection d'extraits de tissu syphilitique, ne réussirent pas unanimement.

Beaucoup de travaux d'ailleurs furent faits sans contrôle suffisant. Cependant, ces expériences montrèrent la fréquence de l'apparition d'une réaction cutanée chez les syphilitiques surtout dans les périodes tardives, et malgré les rapports contradictoires les résultats généraux de ce travail de début semblaient indiquer que ce sujet était fécond en possibilités.

Neisser et Von Pirquet envisagèrent même l'utilisation du test cutané dans le diagnostic de la syphilis, cette réalisation étant liée à l'obtention en culture pure de l'organisme causal. C'est Noguchi qui, le premier réussit à cultiver des tréponèmes pâles virulents en milieu artificiel bien qu'actuellement beaucoup d'auteurs nient ce fait (Kolmer réitérant les expériences de Noguchi ne trouva pas les mêmes résultats que celui-ci).

En 1911 Noguchi prépara à l'institut Rockefeller un extrait de culture de tréponèmes de la façon suivante : il ensemençait les souches sur des milieux de gélose-ascite contenant du placenta stérile ; les milieux solides étaient broyés, puis additionnés de milieux liquides jusqu'à la production d'une émulsion, laquelle était chauffée pendant une heure à 60° puis

additionnée de 0,5 % de phénol ou 0,3 % de tricrosol. La préparation était contrôlée pour assurer au moins trente spirochètes pâles par champ ultra-microscopique. Il dénomma sa préparation la Luétine et l'utilisa pour ses tests cutanés simultanément avec des milieux de culture comme contrôle. Après plusieurs centaines de tests, il affirma que la réaction était en rapport direct avec l'âge de l'infection et le traitement subi : résultats en général négatifs dans les syphilis primaire et secondaire non traitées, alors que dans la syphilis secondaire traitée, ils étaient positifs dans 70 % des cas ; dans la syphilis tertiaire et l'hérédo-syphilis les réactions étaient intenses et 100 % positives ; dans la syphilis récente, la réaction à la luétine devenait positive plus tardivement que le Wasserman et était moins influencée par le traitement : très fréquemment elle restait positive alors que le Wasserman était déjà devenu négatif. En outre Noguchi trouva des réactions négatives chez les personnes normales.

Une grande quantité de luétine fut fournie aux expérimentateurs dans le monde entier et de nombreux rapports s'en suivirent. Cohen travaillant avec la kératite interstitielle, corrobora dans les grandes lignes les observations de Noguchi et trouva dans le test un aide-diagnostic précieux dans les cas où la clinique ou la sérologie n'étaient pas décisives. Ziegler ayant trouvé des résultats négatifs constants chez les non syphilitiques, Gradwohl après comparaison de la réaction à la luétine et des réactions sérologi-

ques, firent ressortir la valeur de la réaction à la luétine comme aide-diagnostic dans la syphilis tardive.

Robinson, d'accord avec Bellatoni, montra la supériorité de cette réaction sur le Wasserman dans les syphilis tertiaire, latente et héréditaire. Wolfson, Kaliski, Pusey, Joltrain, Rytina, Gradwohl, furent d'accord pour donner peu de valeur à la réaction à la luétine dans les syphilis primaire et secondaire ; ils lui attribuèrent au contraire une grande spécificité dans les syphilis tardive, latente et héréditaire.

Les statistiques de Foster conduisent à la même conclusion :

— réactions à la luétine positives dans 70 % des cas dans la syphilis secondaire traitée.

— réactions à la luétine positives dans 80 % des cas dans la syphilis tardive.

— réactions à la luétine positives dans 88 % des cas dans la syphilis latente.

Travaillant dans une maison de retraite pour vieux militaires (744 résidents), Vedder et Borden établirent une comparaison entre le Wasserman et la réaction à la luétine :

— Wasserman positif dans 20,8 % des cas.

— Luétine positive dans 31,2 % des cas.

— Wasserman et Luétine positifs dans 7,66 % des cas.

Chez 150 soldats, la clinique, la sérologie et la luétine donnèrent à Schmitter des résultats parallèles.

Brown, dans un travail portant sur trente hérédosyphilitiques, obtint vingt-six réactions positives ; sur cent cas normaux seulement quatre furent positifs : la luétine suivant à peu de chose près le Wasserman. Giber, au contraire, observa fréquemment dans la syphilis tardive la coexistence d'une luétine positive avec un Wasserman négatif. D'après Tzanck et Alcock, le traitement antisypilitique pouvait positiver une luétine négative. Il ressortit de tous ces travaux, que la réaction à la luétine avait une valeur diagnostique plus ou moins manifeste : son action étant généralement négative chez les sujets normaux, fréquemment positive au contraire chez les syphilitiques surtout pendant les périodes tertiaire et héréditaire.

Dans le feu du premier enthousiasme soulevé par une aussi simple méthode de diagnostic, apparurent cependant quelques notes discordantes.

En 1912 Fox, ainsi que Kaliski, observa des réactions positives chez des non syphilitiques. Dans la même année Nobl et Fluss, puis Lowenstein en 1913 montrèrent que des réactions nettes pouvaient être obtenues au moyen de milieux de cultures seuls. Boaz et Ditlevson, Baermann et Heinemann, Lagene et Alcock obtinrent des luétines positives dans d'autres maladies, notamment la blennorrhagie. Boas et Stürup en utilisant un extrait de bubon de chancre mou eurent des résultats positifs chez des syphilitiques. Jeanselme obtint des réactions positives dans la sy-

philis secondaire et tardive, mais aussi chez quelques cas non syphilitiques.

De même Burnier, corroborant les travaux de Cederkreutz, trouva des résultats positifs chez des sujets sains et par là montra l'impossibilité de porter créance à la spécificité de la réaction.

Cependant la luétine ne tomba pas en désuétude, et des rapports élogieux furent encore publiés : témoin l'avis de Mc Neil, « c'est un test nettement précieux ; quand la luétine est positive nous avons affaire à la syphilis ».

Cannata, se basant sur des résultats obtenus chez des nourrissons hérédo-syphilitiques, mit en évidence la supériorité de la réaction à la luétine (66 % positive contre 33 % Wasserman positif). Schiffers obtint le chiffre global de 84 % de luétines positives chez des syphilitiques de toutes espèces et seulement 6 % chez des enfants non syphilitiques.

Dans un travail portant sur 120 cas, Kilgore conclut que la réaction à la luétine était utile dans la syphilis tardive, surtout en cas de Wasserman négatif, et établit que jusqu'en avril 1914, plus de 1.500 tests avaient été faits par 25 auteurs avec les résultats suivants :

syphilis tertiaire et latente	65-100 % positif
syphilis héréditaire	10- 96 % positif
syphilis nerveuse	30- 80 % positif

En août 1914, Noguchi résuma les statistiques de plus de 50 auteurs américains et européens.

syphilis primaire	30 % positif
syphilis secondaire	47 % positif
syphilis tertiaire	80 % positif
syphilis héréditaire	70 % positif
syphilis nerveuse	60 % positif
syphilis viscérale	90 % positif

A la même époque Nann-Musal, Alexandrescu et Friedman établirent cette moyenne :

syphilis primaire	33 % positif
syphilis secondaire	47 % positif
tabès et paralysie générale	78 % positif
syphilis latente	65 % positif

Black utilisant la luétine de Noguchi dans 624 cas conclut que celle-ci avait plus de valeur que la sérologie dans les syphilis tardive et latente. Les expériences de Matterolo et Botteselle conduisirent à une conclusion analogue ; en outre tous les contrôles qu'ils utilisèrent donnèrent des réactions négatives. Dubois, Gordon, Défines constatèrent chacun respectivement la valeur de la réaction à la luétine dans le diagnostic de l'hérédo-syphilis et de la syphilis latente à Wasserman négatif.

Dans un travail portant sur 106 cas, Perkel constata que la valeur du test croissait avec la durée de l'infection. Les deux cents cas étudiés par Hanes lui permirent de conclure qu'il y avait une réaction à la luétine constamment positive dans la syphilis viscérale surtout en cas de manifestations cardio-vasculaires. Cette conclusion fut corroborée par Stoll,

Lyons et d'autres, travaillant avec des malades du même type. König attribua à la luétine une grande utilité pour distinguer les maladies cérébrales syphilitiques des maladies cérébrales non syphilitiques.

Flechner en Angleterre ne put obtenir des résultats positifs aussi élevés que les investigateurs américains. Il attribua cet échec à une détérioration de la luétine pendant le transport.

Di Napoli obtint de mauvais résultats avec la luétine Noguchi ainsi qu'avec une luétine fabriquée par lui-même.

C'est en 1919 que Sherrick observa un phénomène précédemment noté par Clausz : des malades soumis à un traitement par l'iodure de potassium donnèrent une luétine positive qu'ils soient ou non atteints de syphilis. Cette observation, d'importance capitale, divulguait dans la littérature des notions basées sur des faits semblables déjà observés par Kolmer, Matsunani et Broadwell en 1916, Kissmeyer, Borberg en 1917, Boas, Mc Neil en 1918. Les résultats émis par Sherrick furent corroborés par Borberg, puis Lyons.

Quand l'on considère l'usage fréquent des iodures dans le traitement de la syphilis et autres maladies, on se rend compte combien cette importante découverte portait atteinte aux conceptions antérieures sur la spécificité de la réaction à la luétine. Des épreuves cutanées nombreuses faites avec des substances nullement spécifiques, dont certaines se montrèrent actives à l'instar des luétines culturelles, plaidèrent

encore pour la non-spécificité des réactions dues à cette dernière. Par exemple, Loeper, Desbonis et Durolix obtinrent des réactions positives avec le glycolate de soude : Stokes, avec des émulsions de peau normale ou pathologique ainsi qu'avec l'agar ; Cole et Paryzek, avec les bromures et le nitrate de potasse ; Stillians, avec la thyroïde ; Oppenheim et Müller, Fontana, avec des extraits d'organes normaux ; Ciuffo, Meirowsky, avec des lécithines ; enfin Busacca, Guttman et Kropatsch, Cartia arrivèrent aux mêmes résultats en employant la gélatine et le sérum de cheval ; Nicolas, Burzi, Gavini, Joseph, Torantelli, Oppenheim, en employant la tuberculine.

Nous verrons plus loin que ces diverses observations et principalement les dernières ont amené Dujardin à formuler sa théorie de l'hétéro-allergie dans la syphilis.

L'observation de réactions positives chez les syphilitiques avec des substances si hétéroclites ne pouvait qu'augmenter le doute déjà jeté sur la valeur spécifique de la réaction à la luétine culturale de Noguchi. Les défenseurs les plus convaincus de cette réaction passèrent au rang des sceptiques. Aussi, dès 1917, le nombre des travaux décrût et la plupart des rapports qui parurent discréditèrent encore le test ; cependant quelques fidèles partisans insistèrent sur sa valeur fondamentale ; parmi ceux-ci Debuys et Langford qui, en comparant la réaction à la luétine avec le Wasserman chez quatre-vingts enfants hé-

rédo-syphilitiques, conclurent à la supériorité de celle-là, à l'encontre de l'avis de Churchill et Austin. Fletcher, à la suite de ses expériences sur 100 coolies chinois, put constater la spécificité du test, bien que le pourcentage positif obtenu fût inférieur à celui obtenu par Noguchi. De même Meyers trouva la luétine plus sensible que le Wasserman dans 168 cas d'hérédo-syphilis.

A partir de 1920 on abandonna de plus en plus la luétine culturale de Noguchi. Celui-ci pourtant réitéra en 1923 ses affirmations originales concernant la valeur du test. Herb en 1920 avait défendu aussi la réaction, et plus tard il établit certaines règles à suivre pour arriver à des résultats satisfaisants (voir plus loin).

Dès 1925, d'autres luétines culturales furent préparées et utilisées, telle la luétine de Reiter (1926) qui donna des réactions spécifiques contrôlées par des émulsions de culture de *spirochæta dentium*. Ces résultats approuvés par Pockels, furent au contraire niés par Wichman qui ne reconnaissait à la luétine Reiter qu'une valeur fort peu spécifique. Des travaux semblables furent poursuivis en 1927 par Aristowsky-Hoeltzer, en 1929 par Joseph et en 1932 par Olya ; ces deux derniers utilisèrent la luétine Kroo (spirotest).

III. — LUÉTINE ORGANIQUE

Malgré le succès net des premières expériences faites avec la luétine culturale de Noguchi, plusieurs

auteurs continuaient à travailler avec des extraits d'organes syphilitiques. Ainsi Nakano en 1913 et Bruck en 1914, obtinrent des résultats satisfaisants en utilisant des extraits de foie hérédo-syphilitiques. En 1914 Trossarello prépara un extrait de syphilomes testiculaires de lapin qu'il employa dans ses expériences sur les réactions cutanées. Les possibilités de recherches supplémentaires basées sur l'emploi d'extraits d'organe d'animal syphilitisé ne furent bien comprises et développées que quinze ans plus tard par Müller et Brandt qui accomplirent alors un travail dont la portée fut vite établie (voir plus loin).

A la même époque, Fischer et Klausner, travaillant avec des extraits de poumons d'hérédo-syphilitiques atteints de pneumonie blanche, réalisèrent une luétine organique qu'ils dénommèrent la « pallidine » : pour la préparer, ils broyaient les poumons infectés avec du verre pulvérisé et additionnaient graduellement le même poids de sérum physiologique légèrement alcalinisé; après séparation des grosses particules par centrifugation lente, le liquide obtenu était chauffé 25 minutes à 60° puis additionné de phénol au titre de 0,5 %. Des expériences faites avec cette préparation donnèrent les résultats suivants : les réactions positives ne se produisaient jamais chez des sujets non syphilitiques, ni dans la syphilis primaire ou secondaire, ni dans le tabès ou la paralysie générale ; au contraire elles survenaient avec une grande régularité dans la syphilis tertiaire ou congénitale tardive et souvent aussi dans diverses formes de syphilis maligne.

Une confirmation importante de la valeur de cette pallidine fut apportée par Müller et Stein. Ils obtinrent pourtant d'encore meilleurs résultats en employant des extraits analogues de glande surrénale ou de foie hérédosyphilitique et surtout des extraits de ganglions lymphatiques de syphilis primaire ou secondaire. Utilisant des extraits semblables, les auteurs suivants : Boas et Sturupp, Lauterstein et Planer, Pischel-Dormann, Martenstein et Granzow-Irrgang, Hollander, Cesar obtinrent de bons résultats ce qui apporta une confirmation significative supplémentaire.

Par contre, un tiers environ du matériel tissulaire tréponifère ne se prêtait pas à la préparation d'un extrait convenable, et ce fait, joint à celui de la difficulté d'obtenir constamment du matériel syphilitique approprié, fit que les luétines organiques furent relativement peu expérimentées et ne retinrent guère, malgré leur valeur, l'attention soutenue des chercheurs.

Les difficultés et l'incertitude de l'emploi de luétines culturales comme agent diagnostic de la syphilis ont suscité de tels problèmes que beaucoup d'investigateurs européens les abandonnèrent presque complètement.

Par réaction, on fit, à nouveau, emploi des méthodes antérieures à Noguchi ; notamment Busson qui en 1924 essaya de perfectionner un extrait organique satisfaisant en partant de foie hérédosyphilitique. Les résultats qu'il obtint se virent confirmer par

les travaux de nombreux auteurs. La préparation de cette luétine fut un problème difficile à cause de la peu grande abondance de foie hérédo-syphilitique, fait d'ailleurs, prouvant l'efficacité de la lutte anti-syphilitique.

Un moyen de tourner les difficultés de ce problème fut suggéré en 1929 par Müller et Brandt qui préconisèrent l'emploi d'extraits de syphilome testiculaire de lapin. Cette luétine que ses investigateurs dénommèrent « luotest » fut préparée comme suit : les testicules de lapin étaient inoculés de plusieurs souches de tréponème pâle (Jahnel, Kolle, Uhlenhuth) ; après production de syphilomes, le tissu testiculaire syphilitique était soumis à une extraction au sérum physiologique ; les différents extraits étaient mélangés et additionnés de 0,1 % de formol, et le produit final était enfin essayé cliniquement (le « Luotest » est fabriqué actuellement par le Staatliches Serotherapeutisches Institut, Vienne).

Dans presque tous les pays, beaucoup d'expériences sur ce « Luotest » (nous en étudierons plus loin les détails) ne tardèrent pas à se faire. En outre les Américains Kolmer, Tuft et Rulle en 1930 et Gandy en 1931 préconisèrent un produit analogue. Actuellement la plupart des auteurs sont d'accord pour dire que le « luotest » est le meilleur produit que nous possédions pour éprouver la sensibilité cutanée spécifique des syphilitiques.

TRAVAUX RÉCENTS

Pour ce développement, nous avons consulté à peu près tous les travaux récents publiés jusqu'à ce jour par les principaux auteurs des différentes nations :

En Amérique : Kolmer et ses élèves, Kast, Alderson, Herb, Gandy, Ambler, Templeton et Andrews, Barker, etc...

En Belgique et en France : Dujardin, Decamps, Duprez, Bessemans, Wiser, Gougerot et Peyre, Morhardt, etc...

En Autriche et en Allemagne : Planner, Stein, Gryzbowski, Fessler, Felner, etc...

En Italie : Bizzozero et Bernucci, Ciarrocchi. Cartia, Moretti, Palmieri, Ferrari.

Dans la littérature récente, deux points essentiels dominant : d'abord, Dujardin, le grand protagoniste belge de l'hétéroallergie, est totalement ignoré des auteurs américains qui ne le citent jamais, ne réfèrent pas à ses travaux ; ensuite, d'un point de départ commun, chaque nation oriente l'utilisation des réactions allergiques dans des directions différentes : en Amérique, on lui attribue un emploi de diagnostique ; en Belgique et en France, un emploi de diagnostique et de thérapeutique non spécifique ; en Allema-

gne, un emploi de diagnostic et de thérapeutique spécifique. Une idée nouvelle enfin apparaît dans les travaux italiens : l'utilisation de tréponèmes vivants.

C'est suivant ces divisions bien nettement définies que nous allons établir le plan de notre étude.

Travaux américains

Les qualités de spécificité de l'allergie furent longtemps mises à caution, et en 1922, Kolmer et Greengbaum firent un travail important pour chercher à expliquer la réaction à la luétine. Leur technique avait pour idée directrice d'éliminer la partie non spécifique de la réaction. Ce côté non spécifique serait dû à l'absorption d'antiferment par le milieu gélose-ascite, absorption qui rendrait actifs les ferments protéolytiques capables alors de produire des toxines ou substances irritantes donnant lieu à des réactions inflammatoires.

Pour ce faire, ils employaient une émulsion lavée de tréponèmes : culture en milieu liquide de 6 souches de *Spirochaeta Pallida* isolées à l'origine par Noguchi ; centrifugation ; lavage du culot avec eau physiologique ; émulsion avec de l'eau physiologique dans des proportions telles, que l'on obtienne au moins 12 spirochètes par champ ultra-microscopique ; chauffage à 60° pendant une heure ; test pour la stérilité ; conservation avec le tricrésol.

Simultanément avec ce produit, ils injectèrent une luétine selon Noguchi sur milieu gélose-ascite et

aussi un milieu de contrôle gélose-ascite préparé de la même façon.

Des injections intradermiques de ces 3 produits furent effectuées chez des sujets syphilitiques et des sujets non syphilitiques à la dose de : 0 cc. 1 non dilué, puis dilué à 1 pour 2, 1 pour 4, 1 pour 8, tout ceci à la même séance.

Les réactions produites par les luétines et le contrôle furent sensiblement analogues, quant à la nature, à l'intensité et à l'étendue ; les résultats obtenus par des injections intradermiques d'émulsions de tréponèmes furent cependant plus nets chez les syphilitiques. Cette différence d'intensité pourrait être attribuée, d'après Kolmer et Greembaum, au développement d'une hypersensibilité non spécifique et non allergique (augmentation des activités ferment-antiferment non spécifiques) plutôt qu'au développement d'une sensibilité allergique spécifique vis-à-vis du *Spirochaeta Pallida*.

L'accroissement de cette sensibilité cutanée chez les syphilitiques permettrait à différentes substances injectées dans le derme de provoquer des réactions non spécifiques plus importantes que chez les non syphilitiques (cette idée est plus amplement développée dans les travaux de Dujardin que nous étudierons par la suite).

Cette investigation suggère donc deux hypothèses :

— Ou la véritable allergie cutanée n'existe pas dans la syphilis et la réaction à la luétine n'est pas spécifique ;

— Ou un changement s'est produit dans les cultures du tréponème utilisées et dans la fabrication de la luétine en général, diminuant ainsi leurs propriétés allergogènes.

Alderson, également en 1922, attachait la même importance à la nécessité de tester la luétine utilisée, et expliqua les résultats contradictoires de certains investigateurs par le fait que la luétine achetée sur le marché était inerte. Ce même auteur montra l'importance du besoin de standardisation de la luétine et de l'unification de la technique. Alderson injecta 0 cc. 05 d'un mélange à parties égales de luétine et de sérum physiologique. Pour lui, une réaction est dite positive quand l'induration persiste au moins deux semaines. Dans les meilleures conditions de préparation et de fraîcheur, Alderson attribua à la luétine une valeur diagnostique considérable, surtout dans les cas de syphilis tardive, latente et hérédo-syphilis, ceci en l'absence de médications iodurées.

Les différentes façons d'effectuer la technique et la lecture de la réaction expliqueraient en partie la diversité des résultats obtenus par les différents auteurs.

La luétine culturale tomba rapidement en désuétude, détrônée par la luétine organique, et Hollander en 1928 publia un important travail sur l'emploi de cette dernière dans le diagnostic de la syphilis. Il la prépara ainsi: le foie, la rate, le poumon d'hérédo-syphilitiques ou des ganglions de sy-

philis secondaire étaient nettoyés et broyés ; il ajoutait goutte à goutte deux fois son poids de sérum physiologique, contenant 0,5 % de phénol ; trituration et décantation puis addition d'une quantité égale du sérum physiologique phénolé ; contact une heure ; décantation. Le culot était ensuite mis à une température de 37° pendant une demi-heure.

Hollander faisait alors une injection intradermique de 0 cc. 1-0 cc. 2 et jugeait une réaction positive s'il y avait, après 24 ou 36 heures, apparition d'une tache ovale de 5 à 10 mm. de diamètre, rouge, nettement délimitée, avec papule urticarienne au centre.

Il obtint :

Luétine positive :

80-90 % dans :

- gommes cutanées ;
- gommes muqueuses ;
- gommes osseuses et du périoste.

45 % dans :

- lésions superficielles de la peau de type nodulo-ulcéreux ;
- gommes des viscères.

85 % dans hérédo-syphilis.

95 % dans kératite interstitielle.

Luétine négative :

- malades non syphilitiques ;
- syphilis primaire ;
- la plupart des syphilis secondaires ;
- tabès et paralysie générale.

Son travail porta sur 30 cas divisés en 2 groupes:

Groupe 1 : diagnostic clinique de syphilis avec luétine positive bien que Wasserman et Kahn négatifs, qui d'ailleurs se sont positivés dans 3 cas après plusieurs mois de traitement.

Groupe 2 : diagnostic clinique de syphilis avec luétine, Wasserman et Kahn positifs.

L'intradermoréaction à la luétine serait donc pour Hollander un test additionnel qui pourrait faire partie de l'ensemble des signes sur lesquels est fondé un diagnostic de syphilis.

Une critique importante est à faire aux travaux de Hollander ; en effet, cet auteur ne rapporte pas avoir opéré simultanément avec la luétine et avec des contrôles préparés de la même façon avec des tissus non syphilitiques. Il est à noter qu'il a été impossible de porter créance à beaucoup de travaux anciens à cause de cette absence de contrôle.

En 1929, Kast et Kolmer firent part de leur insuccès dans la culture du *Spirochaeta Pallida*. De nombreuses tentatives furent effectuées avec du matériel divers :

1° Des chancres scrotales et des lésions testiculaires de 3 souches différentes de syphilis de lapin, ainsi que la souche de Nichols-Hough. Toutes les lésions cultivées ont montré de nombreux spirochètes à l'examen ultra-microscopique.

2° Papules de syphilis secondaire humaine dont chacune a montré des spirochètes typiques à l'examen ultra-microscopique.

3° Un ganglion lymphatique d'un syphilitique ne montrant aucun *Spirochaeta Pallida* à l'examen ultra-microscopique, mais produisant la syphilis par inoculation au lapin.

Kast et Kolmer mirent en garde contre la confusion qu'il y eut entre la réussite de culture du *Spirochaeta Pallida* et de culture de spirochètes saprophytiques, qui présentent avec les premiers une grande ressemblance.

Reprenant cette question, Kolmer, Tuft et Rule, en 1930, s'attachèrent à distinguer les préparations faites à partir de soi-disant *Spirochaeta Pallida* et de préparations de tissus syphilitiques contenant ces spirochètes. Ils utilisèrent des testicules syphilitiques de lapin infecté avec la souche Nichols-Hough de *Spirochaeta Pallida* et montrant une quantité importante d'organismes mobiles au moment de la préparation des extraits. Le tissu syphilitique était prélevé sur le testicule, broyé, additionné de 9 cc. d'eau physiologique par gramme de tissu et de 1 cc. de phénol à 5 %. Le mélange était centrifugé et le liquide surnageant chauffé à 60° pendant une heure, puis à 37° pendant 24 heures. A l'examen ultra-microscopique, il devait y avoir au moins 12 spirochètes non mobiles par champ. Des contrôles furent préparés de la même façon.

Kolmer, Tuft et Rule firent avec ces extraits des injections intradermiques à la dose de 1 cc. (quantité beaucoup plus grande que celle employée par Kolmer quelques années auparavant).

Dans un *premier groupe*, les auteurs prirent au hasard 142 malades sans connaître leurs observations cliniques et sérologiques, ceci pour éliminer la possibilité de tout parti pris. Ce fut seulement ultérieurement à la lecture des réactions cutanées que l'on fit les séro-réactions.

67 % Kolmer-Wasserman, Kahn négatifs :

2,1 % test cutané positif ;

8,3 % test cutané douteux ;

57 % test cutané négatif.

23,1 % Kolmer-Wassermann, Kahn positifs :

7 % test cutané positif ;

0,7 % test cutané douteux ;

17 % test cutané négatif.

9,9 % à sérologie inconnue :

0,7 % test cutané positif ;

1,4 % test cutané douteux ;

7,7 % test cutané négatif.

Dans un *deuxième groupe* de 44 malades à Kolmer — Wasserman positif et Kahn positif n'ayant pas subi de traitement anti-syphilitique, les auteurs observèrent :

36 % test cutané positif ;

9 % test cutané douteux ;

54,5 % test cutané négatif.

Un *troisième groupe* de 83 malades syphilitiques subissant un traitement à base de bismuth et d'arsenic présenta :

31,3 % test cutané positif ;
9,6 % test cutané douteux ;
59 % test cutané négatif.

Enfin dans un *quatrième* groupe de 33 hérédosyphilitiques il y eut :

61 % test cutané positif ;
15,1 % test cutané douteux ;
24,2 % test cutané négatif.

Ces statistiques font ressortir une hypersensibilité cutanée, surtout dans les cas d'hérédosyphilis. C'est d'ailleurs dans cette forme de la maladie que les tests cutanés pourraient avoir une valeur diagnostique, là où la sérologie est si souvent défailante. Ceci d'autant plus, que la concentration en spirochètes dans le matériel de test serait plus élevée, et donnerait, d'après Kolmer, Tuft et Roule, un pourcentage plus grand de réactions positives vraies. La valeur d'un extrait est proportionnelle au nombre de spirochètes. Cette amélioration de technique serait facilement réalisable en employant un tissu syphilitique testiculaire de lapin, riche en *Spirochaeta Pallida*. Nous étudierons plus loin les méthodes suggérées à ce sujet par Herb.

Gandy, en 1933, reprit la luétine organique de Kolmer pour faire des expériences sur plus de 200 syphilitiques, et des contrôles sur 25 malades non syphilitiques. Ces derniers présentèrent un érythème léger ou une petite papule rouge, d'un diamètre in-

férieur à 5 mm. Chez eux, luétine et tissu de contrôle provoquèrent des réactions d'égale intensité. Chez les malades syphilitiques, l'apparition autour du point d'injection d'une papule légèrement douloureuse, entourée d'un halo rouge intense de 5 à 20 mm., ovale et nettement délimité, indiquait un résultat positif, le maximum d'intensité de la réaction étant atteint au bout de 48 heures et persistant parfois des semaines. Gandy obtint les résultats suivants :

sur 10 malades avec syphilis primaire ou secondaire :

1 Luétine positive, donc 10 %

sur 140 malades avec syphilis latente et tardive :

48 Luétines positives, donc 34 %

(parmi ces 34 % de luétine positive il y avait 22 %
de Wasserman négatif.)

sur 54 malades avec hérédosyphilis :

17 Luétine positive, donc 31 %

sur 7 malades avec syphilis cérébro-spinale :

2 Luétine positive, donc 28,5 %

sur 9 malades avec syphilis cardio-vasculaire :

1 Luétine positive, donc 11 %

Ces expériences montrèrent un plus grand pourcentage de luétine positive chez les syphilitiques ayant subi un traitement et en même temps une courbe inverse de la sérologie. L'allergie aurait tendance à persister plus longtemps que les anticorps, et le traitement favoriserait l'apparition d'une réac-

tion à la luétine positive. Le pourcentage de réponses négatives aux deux tests croît en rapport direct avec l'importance du traitement.

Les résultats négatifs ont une grande signification. Sur 155 malades traités, 14 furent guéris au point de vue sérologique seulement ; ce fait indiquerait la supériorité de la réaction à la luétine comme indicateur de guérison complète. Gandy obtint en général un pourcentage moins élevé de réactions positives que les autres investigateurs. Le test semblerait présenter une plus grande valeur dans les manifestations cutanées tertiaires, dans l'hérédo-syphilis et dans la syphilis oculaire, là où la sérologie est fréquemment négative (dans 7 cas oculaires — iridocyclite et kératite intersticielle — Gandy en accord avec Fessler obtint 100 % de luétine positive).

La conclusion que Gandy tira de ses travaux n'est toutefois pas favorable à la luétine : « La généralisation de l'emploi de la luétine ne ferait que prêter à confusion. L'examen du liquide céphalo-rachidien dans la syphilis latente à Wasserman négatif, donne autant de réactions positives et plus de renseignements précieux que la luétine. Les cas à liquide céphalo-rachidien négatif peuvent être gardés en observation sans risque pour le malade. Les difficultés de lecture, les incertitudes du test, prohibent un diagnostic de syphilis basé sur la seule luétine positive sans autre indice ».

De plus, l'administration de iodures ou de bromures provoque chez les syphilitiques et non syphiliti-

ques des pseudoréactions qui diminuent la valeur du test, le contrôle aussi bien que le réactif montrant une tendance à réagir après ingestion de ces halogènes.

A cette époque, tous les auteurs ne furent pas d'accord sur cette question de l'influence des halogènes sur la réaction à la luétine organique. En 1933 également, Templeton et Andrews, après de nombreux tests, conclurent, à l'encontre de Gandy, que, l'iodure de potassium ne provoquait pas de fausses réactions positives chez les malades testés avec la luétine organique ; ce fait marquerait la supériorité de celle-ci sur la luétine culturale.

L'iodure de potassium à doses thérapeutiques, provoque des réactions focales nettes au niveau des intradermoréactions. En effet, 28 malades non syphilitiques absorbèrent *per os* 20 gouttes d'une solution saturée de iodure de potassium pendant trois jours ; le quatrième jour ils subirent une injection intradermique de 0 cc. 1 de luétine organique ainsi que d'un contrôle. On observa :

26 luétines négatives ;
1 luétine positive ;
1 contrôle positif.

Une semaine après l'injection intradermique de 0 cc. 1 d'une solution de gélose à 1 pour 1.000, l'absorption de 20 gouttes de solution saturée de iodure de potassium trois fois par jour pendant trois jours,

provoqua chez 10 malades l'apparition d'une luétine fortement positive au niveau des injections d'agar.

Cette réaction focale nette chez des malades soumis à un traitement ioduré semble indiquer que les réactions positives après injection de luétines culturales sont dues à la présence de milieux de culture, notamment d'agar. Un des avantages de la luétine organique est qu'elle ne contient pas de milieu de culture. On pourrait riposter à cet argument que la luétine organique contient des protéines de testicules de lapin qui pourraient aussi à la rigueur, provoquer des réactions non spécifiques ; mais il a été prouvé, par des expériences comparatives, que ces protéines n'avaient qu'un effet minime.

La même année, Ambler se livra à d'importants travaux utilisant la luétine organique de Kolmer sur 500 malades dont 141 syphilitiques de toutes les catégories :

	LUÉTINE POSITIVE
32 cas de syphilis latente présentèrent	12,5 %
24 cas de syphilis récente présentèrent	8 %
73 cas de syphilis tardive active présentèrent	28,5 %
8 cas d'hérédo-syphilis présentèrent	87,5 %
18 cas d'aortite syphilitique et anévrysme présentèrent	11 %
5 cas de gommes cutanées présentèrent . . .	100 %
7 cas de kératite interstitielle présentèrent .	100 %

Les résultats les plus probants sont obtenus dans l'hérédo-syphilis, la syphilis tertiaire, la kératite intersticielle et les gommescutanées.

Les travaux les plus récents en Amérique, sont ceux de Barker en 1934, exécutés avec la luétine de Kolmer injectée dans le derme à la dose de 0 cc. 1 et avec la même quantité de contrôle ; ceci sur 627 syphilitiques traités ou non traités, et 227 malades non syphilitiques. Un érythème de 1 centimètre au moins de diamètre, ou une papule rouge entourée d'une aréole de 5 à 15 mm., se produisant au bout de 48 heures, étaient considérés comme une réaction positive.

Groupe 1. Syphilis I et II : 110 cas, 24,5 % L + :

81 avec W + dont 25 % L +

29 avec W — dont 20 % L +

Groupe 2. Syphilis latente : 240 cas, 38 % L + :

175 avec W + dont 38,2 % L +

65 avec W — dont 37 % L +

Groupe 3. Syphilis C.-S. : 97 cas, 38 % L + :

79 avec W + dont 40 % L +

18 avec W — dont 33,3 % L +

Groupe 4. Gommescutanées : 40 cas, 77 % L + :

34 avec W + dont 82 % L +

6 avec W — dont 50 % L +

Groupe 5. Aortites : 23 cas, 48 % L + :

18 avec W + dont 50 % L +

5 avec W — dont 40 % L +

Groupe 6. Hérédo-syphilis : 117 cas, 40 % L +.:

67 avec W + dont 43 % L +

50 avec W — dont 34 % L +

Groupe 7. 227 non syphilitiques : 3,3 % Luétine positive.

On voit que dans tous les groupes il y a un pourcentage plus élevé de luétine positive chez les malades à Wasserman positif. Toutefois, il se présente un grand nombre de cas à luétine positive et à Wassermann négatif. Ceci s'explique, suivant Barker, par le fait que ces deux réactions sont basées sur des phénomènes entièrement différents : l'une sur l'apparition de phénomènes allergiques, l'autre, sur l'apparition d'anticorps.

Un traitement intensif provoqua un plus grand pourcentage de luétine positive dans la syphilis secondaire et dans la syphilis latente ; l'ingestion de iodure de potassium par 84 sujets non syphilitiques et 30 syphilitiques à luétine négative, fit apparaître 31 % de luétines positives et 33 % de pseudo-réactions.

Barker s'attacha aussi à établir une comparaison entre les différentes luétines. Il testa un groupe de 112 syphilitiques avec :

1° *Luétine organique Kolmer :*

Faite avec souche Nicolas-Hough dont nous avons vu précédemment la préparation.

2° *Luétine organique neurotrophique* ainsi préparée :

Testicules de lapin inoculés avec souche Nicolas-Hough de *Spirochaeta Pallida* ; injection sous-cutanée de ce tissu testiculaire à la souris dont la cervelle syphilitique sera ensuite broyée, puis injectée dans les

testicules de lapin normal. Après six semaines, lors de l'apparition du syphilome, on utilise ces testicules pour la préparation de la luétine selon Kolmer.

3° *Luétine organique résistante* (Raiziss et Séverac) :

Préparation selon Kolmer à partir de testicules de lapin syphilité par le produit de grattage d'un chancre de malade résistant au 914 et par le sang de ce même malade.

4° *Luotest*.

5° *Luétine Busson* déjà étudiée.

Les luétines 1, 2, 3, préparées selon Kolmer, donnèrent un pourcentage plus grand de résultats positifs que le luotest ou la luétine Busson. Ces résultats furent identiques, ce qui indique qu'il n'y a pas de réactions spécifiques vis-à-vis des différentes souches de *Spirochaeta Pallida*.

Barker, répétant les essais de Planner (voir plus loin), tenta la vaccinothérapie sur 7 malades présentant des gommés syphilitiques, malades qui furent traités par des injections intradermiques bi-hebdomadaires de 0 cc. 3 à 0 cc. 5 de luétine Kolmer. Les résultats ne furent pas aussi conclusifs que ceux de Planner : il y eut guérison de la lésion dans un cas, amélioration générale sans effet local dans un deuxième cas, et dans les cinq autres, aucun changement.

Une sanction officielle fut publiée en 1933 par le

« Council on Pharmacy and Chemistry of the American Medical Association » au sujet de l'incorporation de la luétine organique dans la rubrique de « New and Non-Official Remedies » :

« Le test à la luétine agit probablement à cause
« d'un état allergique de la peau, mieux développé
« dans la syphilis ancienne, mais parfois assez dé-
« veloppé dans la syphilis récente. En employant ce
« test, le médecin doit se rendre compte qu'il a af-
« faire à une réaction non spécifique, qui n'est pas
« seulement élicitée par l'emploi d'un extrait de Spi-
« rochaeta Pallida mais aussi, par l'injection de gly-
« cocholate de soude, d'émulsion de peau normale
« et pathologique, d'agar, de thyroïde, de gélatine,
« etc... De plus, des malades soumis à un traite-
« ment avec iodure de potassium, bromures ou onc-
« tions au mercure, peuvent fournir des réactions
« non spécifiques. Les réactions positives ont été
« trouvées chez des sujets normaux ; ainsi, une réac-
« tion positive est par elle-même preuve insuffi-
« sante, pour qu'on base sur elle un diagnostic de
« syphilis. Il est probable que cet état allergique de
« la peau persiste plus longtemps qu'une réaction
« positive sérologique ; ce fait seul justifie l'emploi
« de ce test. Dans un groupe de cas anciens traités,
« toutes les épreuves sérologiques ont pu disparaître
« et la réaction à la luétine rester positive. Dans de
« telles circonstances, cette dernière réaction peut
« avoir quelque valeur comme indication de conti-
« nuation de traitement ; quand elle devient nég-

« tive, elle n'a qu'une valeur douteuse. Dans cer-
« tains cas anciens de syphilis, avec manifestations
« cliniques incertaines et avec sérologie négative, un
« diagnostic positif peut cependant être fait sans
« avoir recours à la réaction à la luétine.

« Après considération du rapport, le Council a dé-
« claré la luétine organique non acceptable pour
« inclusion dans la rubrique du « New and Non-
« Official Remedies, à cause de l'absence évidente
« de sa valeur. Etant donné que la question n'est
« pas au point, son usage n'est pas à généraliser. »

Travaux belges

Le grand animateur en fut Dujardin qui, précédé par Desneux et Bessemans, dès 1922 publia un travail princeps sur les différentes phases de l'allergie dans la syphilis, et établit une classification rationnelle basée sur les intradermoréactions :

Syphilis I et II anallergiques :

Syphilis III allergique

Syphilis tardive anallergique

Syphilis II tardive

Parasyphilis

L'allergie, qui apparaît deux ou trois an après le début de la maladie, est un facteur favorable dans son évolution. Pour mettre ce fait en évidence, Dujardin compara le tabès et la paralysie générale

d'une part, et la syphilis cérébro-spinale d'autre part :

Tabès (syphilis anallergique) : tendance à une évolution ultra-chronique, avec réactions méningées stables et fixes.

Syphilis cérébrale (syphilis nerveuse allergique) : tendance, après un sursaut violent, à l'atténuation et à la guérison.

Tabès-cécité (syphilis anallergique allergisée par une méningite basilaire tertiaire). Dans un tabès, même tardif, il arrive des réactions méningées en deux phases : au voisinage du moment où s'accroît la diminution de l'acuité visuelle, les réactions méningées sont extrêmement violentes, puis elles vont en s'atténuant jusqu'à disparition complète.

Partant de ces principes, Dujardin fit ressortir l'utilité de faire naître l'allergie chez un syphilitique non allergique. Pour cela, il proposa l'emploi d'injections sous-cutanées successives de lait, se basant sur les faits suivants :

que des injections sous-cutanées et successives de lait provoquent une allergie au lait, décelable par l'apparition d'une intradermoréaction positive au lait ;

que l'allergie syphilitique peut être mise en évidence par des intradermoréactions effectuées à l'aide de produits spécifiques (luétine), et aussi de produits banaux (milieux de culture, lait) ;

que l'allergie au lait pourrait réveiller chez le syphilitique l'allergie spécifique.

A cette allergie provoquée par des produits non spécifiques, Dujardin donna le nom de *hétéroallergie*.

Cette notion importante et riche en possibilités est basée non seulement sur des observations d'ordre clinique mais aussi sur des faits expérimentaux. Ainsi, Arthus trouva chez un lapin sensibilisé au sérum de cheval une hypersensibilité à d'autres antigènes, par exemple à l'ovalbumine, et Gratia par la suite, établit un parallélisme entre l'intensité des anaphylaxies non spécifiques locales ou générales, et l'intensité de l'allergie spécifique présentée par l'animal. Avec Gilson, il poursuivit l'étude de l'hétéroallergie chez le lapin. Ils observèrent les phénomènes suivants : du catgut inséré pour la première fois dans le péritoine d'un lapin se résorbe sans réaction spéciale ; par contre, si ce lapin subit une nouvelle insertion de catgut, il peut présenter des réactions péritonéales parfois mortelles : il s'agit ici d'allergie spécifique. Si le lapin a été préalablement sensibilisé au sérum de cheval, une seule insertion de catgut suffit pour déclencher les mêmes réactions péritonéales, ici par hétéroallergie.

L'expérience de Bessemans n'est pas moins démonstrative : de deux testicules de lapin atteints de syphilome, celui qui a été injecté à diverses reprises par du sérum de cheval montre une disparition complète de tréponèmes, et une guérison clinique, tandis que le testicule voisin non traité continue son évolution syphilitique. Comme le dit Bessemans, « selon

« toute vraisemblance, la vitalité ou du moins la virulence du tréponème est victorieusement combattue par les modifications dites allergiques survenues dans le tissu anaphylactisé sous l'influence du « phénomène d'Arthus ».

En 1924, collaborant avec Duprez, Dujardin établit un parallèle entre la syphilis et la tuberculose qui présente, elle aussi, une allergie spécifique presque constante décelable par la réaction à la tuberculine. Combinant leurs allergies, ces deux maladies peuvent avoir l'une sur l'autre un effet bienfaisant ou un effet néfaste : ainsi la syphilis tertiaire qui est allergisante a un effet favorable sur la tuberculose ; au contraire, la syphilis secondaire anergisante a une action aggravante.

De son côté, l'allergie de la tuberculose peut renforcer l'allergie de la syphilis ou la suppléer : par exemple, un tabès (syphilis anergique) peut s'allergiser au moyen d'une forme scléreuse allergique de la tuberculose et ainsi se fixer.

Dujardin explique le mode d'action de l'iodure de potassium sur les gommes par l'atténuation d'une allergie trop exubérante. Sur le terrain expérimental, Duprez a fait disparaître par des injections sous-cutanées d'une solution d'iodure, la cuti-réaction chez des cobayes tuberculisés.

Pour démontrer d'une façon nette et conclusive l'existence d'une hétéroallergie, Dujardin et Decamps ont essayé de voir « quelle influence une sensibilisation créée chez un organisme par l'injection de pro-

téines (sérum de cheval) exerce sur les sensibilités que cet organisme présentait préalablement, soit vis-à-vis des substances microbiennes (tuberculine), soit vis-à-vis d'autres substances protéiniques (lait de vache) ».

Pour leurs recherches ils employèrent :

— l'hémostyl en intradermoréaction à la dose de 0 cc. 2 ;

— le lait de vache amicrobien et stérilisé à la dose de 0 cc. 2 ;

— la tuberculine au 1/100 de l'Institut Pasteur de Paris préparée extemporanément au 1/10.000 en intradermoréaction à la dose de 0 cc. 1.

Le travail porta sur 120 sujets et comporta 1.000 intradermoréactions. Il démontra que le sort des hétéroallergies au lait et à la tuberculine est intimement lié à l'importance et à la modalité de la sensibilisation spécifique d'un organisme sensibilisé par un antigène, soit protéinique, soit microbien, et est changé pour la totalité de ses réactions, c'est-à-dire que le terrain est modifié.

En résumé, la capacité de la sensibilisation est une dans une large mesure : un organisme qui s'est montré facilement sensibilisable à un antigène se montrera, toute proportion gardée, aussi sensibilisable à un autre antigène ; et de même, un organisme dont la capacité de sensibilisation se sera montrée nulle ou faible pour un antigène donné, montrera cette même incapacité de sensibilisation vis-à-vis de tout

autre antigène. Bref, la capacité allergique ou de sensibilisation est une constituante mesurable du terrain. Ainsi dans ce travail, les syphilitiques allergiques (tabétiques, paralytiques généraux) sont ceux qui fournirent les exemples les plus probants d'une capacité nulle ou faible de sensibilisation, soit au sérum de cheval, soit au lait de vache. Pour Dujardin et Duprez, cette faiblesse générale de réaction est la cause de l'état allergique traînant et progressif qui peut être opposé à la grande capacité générale de sensibilisation des syphilitiques allergiques.

Dans un cas particulièrement manifeste, il fut impossible d'éveiller une sensibilité ni au sérum de cheval, ni aux autres substances. Il s'agissait de syphilis anallergique, forme de tabès fruste, chez lequel le traitement spécifique, pas plus du reste que les tentatives d'allergisation, ne put triompher de ses réactions méningées.

En 1929, Dujardin reprit la question de l'allergie dans la syphilis, s'attachant plus spécialement à l'étude de ses manifestations au cours de l'évolution de la paralysie générale.

Ses statistiques portèrent sur 214 cas de paralysie générale, basées en grande partie sur les variations subies par l'index de perméabilité méningée ⁽¹⁾ qui

(1) L'index de perméabilité méningée est le rapport qui existe entre les réagines du liquide céphalo-dachidien et du sang. La présence de ces réagines dans le liquide est un phénomène relativement rare pendant la période secondaire, alors que la quantité en est considérable dans le sang. Pour provoquer le passage des réagines du sang dans le liquide il faut une inflammation méningée syphilitique ou banale.

diffère suivant qu'il s'agit de syphilis nerveuse allergique ou anallergique : dans la première, après une phase de grande violence durant laquelle l'index est temporairement élevé, les réactions méningées s'apaisent et il s'abaisse spontanément ou sous l'effet du traitement. Il est typiquement inférieur au $1/10$: telle est la caractéristique de la syphilis nerveuse tertiaire chronique. Dans la syphilis anallergique, les réactions méningées, d'intensité plus faible mais plus persistante, ont pour effet de modifier profondément les méninges qui deviennent ainsi très perméables : l'index est élevé, supérieur au $1/10$, et n'est plus susceptible d'être modifié par le traitement spécifique.

Effectivement, sur 214 cas de paralysie générale, Dujardin observa avant traitement :

- 88 % d'index supérieur au $1/10$;
- 5 % d'index supérieur au $1/10$;
- 7 % d'index inférieur au $1/10$.

L'intérêt de cet index est surtout mis en valeur dans l'étude de ses variations au cours de la paralysie générale après malarisation : d'une façon presque constante, il y eut abaissement de l'index, ce qui, pour Dujardin, témoigna de la substitution d'un véritable état allergique à l'état anergique de la paralysie générale. En dehors des modifications subies par l'index, ce changement apporté par la malarithérapie est mis encore en évidence par d'autres faits :

- « 1. Certains paralytiques généraux malarisés pré-

« sentent des manifestations psychiatriques de forme
« paranoïaque avec hallucinations, principalement
« auditives. Ces formes sortent du cadre de la para-
« lysie générale pour se confondre avec celles de la
« syphilis cérébrale.

« 2. Après malarisation, on peut observer une mo-
« dification des réactions colloïdales qui cessent
« d'être typiques pour la paralysie générale pour af-
« fecter l'allure de celle de la syphilis nerveuse al-
« lergique.

« 3. On a signalé des cas où, après malarisation,
« certains sujets ont présenté, en pleine rémission
« psychique, des gommes cutanées typiques, et d'au-
« tres, des symptômes typiques de syphilis cérébrale
« tertiaire.

« 4. On a pu démontrer chez des paralytiques gé-
« néraux morts six mois à deux ans après malarisa-
« tion, l'apparition dans l'écorce cérébrale de vérita-
« bles gommes miliaires, témoignage de la modifica-
« tion profonde des réactions organiques vis-à-vis
« des tréponèmes, encore hébergés dans l'écorce.

« 5. L'intradermoréaction aux protéines spécifiques
« et non spécifiques de négative qu'elle était avant
« malarisation, devient positive. »

La malariathérapie est un mode d'hétéroallergisa-
tion beaucoup plus complexe que celui qui emploie
les injections de protéines telles que le lait ou le
sérum de cheval. En effet, elle condense en elle plu-
sieurs moyens d'action :

a) action destructive directe sur le tréponème, avec libération des protéines spécifiques.

b) les hématozoaires injectés, en dehors de leur action en tant que protéines étrangères, entraînent des altérations dans les globules rouges, provoquant ainsi l'apparition d'autres substances protéiniques.

On ne peut pas mettre en doute que l'allergie doit être considérée comme l'exaltation favorable des possibilités défensives de l'organisme. Les cas de tabès-cécité sont à cet égard amplement démonstratifs : l'exacerbation méningée correspondant à une méningite basilaire allergique (dont l'atrophie optique n'est qu'une conséquence) entraîne par la suite la disparition des réactions humorales, jusque-là persistantes.

L'apparition de l'allergie est le fait dominant de l'évolution de la syphilis. Elle a pour effet de provoquer sur les foyers où subsiste le tréponème, des réactions violentes qui en font une syphilis localisée, très sensible aux traitements spécifiques.

Les neuro-récidives sont à rapprocher de ces phénomènes allergiques ; il faut les considérer, avec Gougerot, comme une forme quasi-expérimentale d'une syphilis tertiaire du système nerveux. Dans leur cas, l'allergie serait l'effet de la destruction brutale de nombreux tréponèmes par le traitement arsenical actif. Les substances tréponémiques libérées provoqueraient l'allergisation, tout comme elle est provoquée expérimentalement par les injections d'antigènes.

En 1930, Dujardin et Wiser expérimentèrent avec

le luotest sur 79 syphilitiques et obtinrent les résultats suivants :

Cas	Lutéine positive	%
23 syphilis I	0	0
29 syphilis II	8	27
19 syphilis latente	10	52
10 syphilis III	7	70
18 paralysie générale	6 ⁽¹⁾	33
10 tabès	1	10
2 syphilis II anallergique tardive	0	0

En règle générale, les réactions à la lutéine furent surtout intenses dans :

syphilis tertiaire et hérédosyphilis ;

syphilis récente précocement allergisée : neuro-récidives ;

syphilis anallergique tardive tardivement allergisée : paralysie générale malarisée.

Bessemans, Dujardin et Wiser, se livrèrent, en 1933, à une étude comparative sur les différentes préparations employées dans les épreuves intradermiques. Ils injectèrent chez des syphilitiques de diverses périodes, et chez des témoins non syphilitiques, 0 cc. 2 des réactifs suivants :

1. *Lutéine selon Noguchi* avec tréponèmes Noguchi (LN) :

(1) Ces 6 lutéines positives sont fournies par des paralytiques généraux malarisés.

Culture à 37°, durant 1 mois, sur gélose-ascite au 1/3 ou bouillon-ascite au 1/3 sous huile de paraffine, et en présence d'un fragment de rein décortiqué de lapin, de la souche « Za » des tréponèmes isolés par Noguchi ; trituration d'un milieu semi-solide bourré de tréponèmes ; dilution progressive par mélange homogène avec une culture abondante liquide, jusqu'à obtention d'une émulsion claire ; chauffage à 60° pendant 1 heure ; addition de 0,5 % d'acide phénique.

2. *Contrôle Noguchi semi-solide (CNS) :*

Mêmes conditions pour un mélange d'une partie d'ascite et de deux parties de gélose.

3. *Contrôle Noguchi liquide (CNL) :*

Mêmes opérations avec deux parties de bouillon et une partie d'ascite.

4. *Luétine selon Noguchi avec tréponèmes Aristowsky-Hoeltzer (LA) et contrôles (CAS et CAL) :*

Mêmes manipulations en utilisant une souche de tréponème isolée par Aristowsky-Hoeltzer. Milieux de culture constitués de :

gélose ou bouillon	1 partie
ascite	2 parties

5. *Emulsion de tréponème Noguchi ou Aristowsky-Hoeltzer (TN ou TA) :*

Centrifugation et lavage de cultures liquides riches, suivis de l'émulsion homogène du culot dans de l'eau physiologique ; chauffage et phénolisation.

6. *Emulsion de syphilomes testiculaires* (TCh. et TPM) (lapins injectés des souches Gaud, Ch, PM ou FH) :

Trituration fine dans de l'eau physiologique, décantation, dilution jusqu'à 40 tréponèmes par champ ultra-microscopique ; chauffage et phénolisation.

7. *Emulsion de testicule normale* :

Traitement semblable.

Les réactions consistaient en aréoles inflammatoires plus ou moins étendues et persistantes, avec papule centrale pouvant conduire à la nécrose. Fait nouveau, Dujardin, Bessemans et Wiser, jugèrent de l'intensité de la réaction d'après son diamètre et exprimèrent leurs résultats par des chiffres. La réaction était positive si la papule avait un diamètre de deux centimètres. Etant donnée l'importance du travail, nous reproduisons entièrement les statistiques de Dujardin.

I. — SUJETS SYPHILITIQUES

a) Luétine LN et ses contrôles (CNS et CNL).

1° LUÉTINE LN.

Syphilis I et II :

4 femmes :

2 fois réaction de 2/2

2 fois moins de 2/2

14 hommes :

1 fois réaction de 6/4
13 fois moins de 2/2

Syphilis latente :

8 femmes :

1 fois réaction de 4/3
3 fois réaction de 3/3
4 fois moins de 2/2

12 hommes :

1 fois réaction de 5/5
1 fois réaction de 3/3
1 fois réaction de 2/2
9 fois moins de 2/2

Syphilis III :

5 femmes :

1 fois réaction de 6/5
1 fois réaction de 4/4
1 fois réaction de 3/3
1 fois réaction de 2/2
1 fois moins de 2/2

Parasyphilis : tabès avec arthropathies (homme) :

1 fois réaction de 2/2

tabès simple (homme) :

2 fois réaction nulle

paralysie générale malarisée :

chez 1 femme :

1 fois réaction de 3/2

chez 4 hommes :

1 fois réaction de 4/4
1 fois réaction de 2/2
2 fois moins de 2/2

2° CONTRÔLE DE CNS ET CNL.

Ces produits injectés en même temps que la lué-

tine LN produisirent toujours une réaction parallèle à celle de cette dernière, toutefois et régulièrement d'intensité moindre.

Réactions dues à ces émulsions chez 4 patients :

Luétine LN	6/5	3/3	2/2	0,6/0,3
Contrôles CNS ou CNL	3/3	1,5/1,5	1,5/1,5	0,3/0,3

Conclusions :

1° Luétine ou contrôles donent des réactions appréciablement plus fortes dans le tertiarisme que dans les autres stades de la maladie.

2° Toutes conditions syphilitiques égales, les femmes réagissent plus intensément que les hommes.

3° Réactions dues, pour leur grande partie, aux protides banaux des milieux de culture ; cependant, pour une petite part, interviennent aussi les tréponèmes cultureux eux-mêmes et leurs produits de sécrétion *in vitro*.

b) Luétine LA et ses contrôles (CAS et CAL).

1° *Luétine LA.*

Syphilis I et II :

1 femme :

1 fois réaction de 8/7

8 hommes :

1 fois réaction de 8/7

7 fois moins de 2/2

Syphilis latente :

5 femmes :

1 fois réaction de 8/6

1 fois réaction de 7/6

1 fois réaction de 7/5

1 fois réaction de 6/4

1 fois moins de 2/2

14 hommes :

1 fois réaction de 6/6

1 fois réaction de 6/4

1 fois réaction de 5/5

1 fois réaction de 4,5/4,5

1 fois réaction de 3/3

9 fois moins de 2/2

Syphilis II-III :

1 homme :

1 fois réaction de 7/6

Syphilis III :

2 femmes :

1 fois réaction de 10/7

1 fois réaction de 6/5

Parasyphilis :

4 tabétiques (hommes) :

1 fois réaction de 1/1

3 fois réaction nulle

2° CONTRÔLES CAS ET CAL.

Réactions dues à ces produits toujours parallèles à celles provoquées par la luétine LA mais d'une intensité considérablement moindre et plus faible que celle des réactions provoquées par les contrôles CNS et CNL.

Exemple :

Luétine LA	8/7
Contrôle CAS	2/1

Conclusions :

1° Les trois propositions énoncées à propos de la luétine LN et de ses contrôles se confirment pour la luétine LA et ses contrôles.

2° La part d'action des tréponèmes Aristowsky-Hoeltzer est plus grande que celle des tréponèmes Noguchi.

3° Contrôles luétine LA donnant des réactions plus discrètes que les contrôles luétine LN, l'intervention des tréponèmes Aristowsky-Hoeltzer paraît d'autant plus importante, et le pouvoir allergisant de la gélose et du bouillon ordinaire semble plus prononcé que celui de l'ascite.

c) Emulsions de tréponèmes, soit cultureaux,
soit syphilomateux, avec contrôle CN

1° *Emulsions tréponémiques.*

Réactions survinrent parallèlement avec celles des luétines, couramment plus atténuées pourtant qu'avec la moins active de ces dernières (LN).

L'émulsion TA présente l'activité prédominante.

Les tréponèmes syphilomateux aussi actifs que l'émulsion TA et déterminant parfois des réactions fort marquées (jusque 6/6).

2° *Contrôle CN.*

Expérimenté chez 6 sujets, ne produisit qu'une fois (dans un cas d'anévrysme) une réaction (douteuse) : inférieure à 1/1.

Conclusions :

1° Les tréponèmes cultureaux n'interviennent que

pour une part relativement faible dans la production des réactions.

2° L'extrait de testicule normal de lapin ne possède qu'un pouvoir allergisant particulièrement faible.

3° Les tréponèmes de syphilomes testiculaires du lapin sont capables de déterminer des réactions allergiques propres, même très accusées.

II. — SUJETS NON SYPHILITIQUES

Réactions moins fréquentes que chez les syphilitiques ; rarement aussi fortes que chez les syphilitiques tertiaires.

Les activités respectives des divers produits, tant tréponémiques que protéiques banaux, ne semblent guère différer, toutes proportions gardées, de ce qu'elles sont chez les syphilitiques.

Expériences : 10 épreuves avec luétine LN :

1 réaction nette, faible de	2/2
chez même sujet luétine LA....	5/5
CNS ..	1,5/1,5
CAS ..	1/1
TN ..	1/1
TCh ..	1/1
TPM .	1/1

Ces résultats firent conclure aux auteurs que « la
« syphilis peut développer une capacité réaction-
« nelle auto et hétéro-allergique, qui atteint son apo-
« gée lors du tertiarisme (plus accentuée toutefois

« chez la femme que chez l'homme) et qui n'est
« guère manifeste dans la parasyphilis. Les produits
« non tréponémiques engendrent les réactions par
« un mécanisme dénué de toute spécificité syphili-
« tique et, selon toute apparence, il en est de même
« pour les produits tréponémiques préparés au
« moyen de tréponèmes cultureux, tels que la luétine
« Noguchi ou les émulsions lavées. Les émulsions de
« tréponèmes empruntés directement à des lésions
« spécifiques (aux syphilomes testiculaires du lapin
« par exemple), surtout lorsqu'elles sont judicieuse-
« ment adaptées, semblent agir au titre d'antigènes
« spécifiquement antisypilitiques.

« Pratiquement, le diagnostic certain de la syphilis
« par les épreuves intradermiques constitue une uto-
« pie. Cependant, non seulement le luotest et autres
« préparations de vrais tréponèmes pâles, les lué-
« tines de Noguchi et tous produits analogues, pré-
« parés avec des tréponèmes de culture, mais encore
« des substances protéiques non tréponémiques,
« parmi lesquels le sérum de cheval, constituent
« des réactifs de choix de l'allergisation syphilitique,
« tant pour celle élaborée vis-à-vis de l'agent étiolo-
« gique que pour celles élaborées vis-à-vis d'autres
« antigènes albuminoïdes ».

Dujardin fut un des seuls à faire ressortir un fait assez curieux : la réactivité allergique plus grande chez la femme que chez l'homme. Il mit à l'appui ses résultats d'intradermoréactions pratiquées avec le sérum de cheval :

	Homme	Femme
Réactions nulles	75	15
Réactions fortes	15	35
Réactions très fortes	10	50

L'auteur signala, en outre, plusieurs constatations cliniques corroborant ce fait. Dans la tuberculose, les formes cutanées sont plus fréquentes chez la femme ; par exemple, 73 % des lupus s'observent chez elle ; l'érythème noueux est 5 fois plus fréquent chez la femme et l'érythème induré de Bazin est presque exclusivement une affection féminine. La syphilis, elle, est d'une façon générale moins sérieuse chez la femme que chez l'homme : il y a 8 fois moins de paralysie générale chez la première. Le tabès est très bénin chez la femme et se caractérise par une proportion prépondérante de manifestations osseuses ou ostéo-articulaires qui jouent un rôle de fixation et d'arrêt, en tout point semblable à des foyers allergiques.

Au cours de ses travaux sur l'allergie dans la syphilis, Dujardin fut amené à conclure que « l'anti-gène tréponémique se révèle comme un faible excitateur des capacités allergiques. Les capacités que le sérum de cheval met en évidence en quelques jours, mettront plusieurs années dans les cas favorables à apparaître chez les syphilitiques, et dans les cas défavorables, plusieurs décades et même alors, apparaîtront sous une forme atténuée ».

Travaux français

Les travaux français sont relativement peu nombreux. Leur direction principale est parallèle à celle de ceux effectués par les auteurs belges.

En 1927, Gougerot et Peyre, dans un travail portant sur le protéino-pronostic et la protéino-thérapie non spécifique, se sont mis d'accord avec les données de Dujardin et de Decamps. En dehors des examens cliniques et sérologiques habituels, ces auteurs préconisèrent l'emploi de protéines non spécifiques, telle que l'hémostyl, en injections intradermiques, comme aide-pronostic. On pourrait attribuer un bon pronostic à une intradermoréaction positive, toutefois en faisant la réserve d'une possibilité d'affaiblissement ultérieur de l'allergie ; d'où, la recommandation des auteurs, de renouveler l'épreuve périodiquement. Une intradermoréaction négative, au contraire, témoigne d'un manque d'allergie, et partant, est d'un mauvais pronostic. Pour essayer de réveiller la défense de l'organisme, on ferait des injections intradermiques de 0 cc. 2 à 0 cc. 4 d'hémostyl hebdomadairement jusqu'à obtention de résultats positifs.

Gougerot et Peyre firent des intradermo-réactions sur 55 malades syphilitiques, pris au hasard. La répartition se fit ainsi :

13 cas à intradermoréaction d'emblée positive.

Il s'agissait surtout de syphilis primaire et secondaire à Wasserman positif.

Bon pronostic. La question du protéino-diagnos-

tic n'étant pas au point, il sera bon toutefois de suivre le malade et de renouveler les épreuves.

Parmi ces 13 malades, il y eut un seul cas de syphilis d'abord grave : tabès, qui se fixa ultérieurement après apparition d'une hémiparésie. Ce cas est un exemple de l'allergisation d'un anallergique par un processus parenchymateux syphilitique de type pertiaire (analogie avec les cas de tabès-cécité cités par Dujardin).

37 cas à intradermoréaction d'abord négative, puis positivée à la suite d'injections répétées d'hémostyl.

Il s'agissait de syphilitiques anciens pour la plupart, avec accidents évolutifs.

5 cas à intradermoréaction d'emblée négative, et le restant, même après injections répétées d'hémostyl.

Le malade offrait une anallergie définitive et ne devait tirer aucun bénéfice du traitement.

D'autre part, Gougerot et Peyre essayèrent la protéino-thérapie chez 54 syphilitiques incomplètement influencés par le traitement classique. Il y eut treize améliorations, toutes à intradermoréactions positives, et 41 échecs dont 14 à intradermoréactions négatives et 27 à hémostyl positif. Ces chiffres ne permirent pas d'émettre une opinion définitive sur la valeur de la protéino-thérapie.

En ce qui concerne la protéino-thérapie non spécifique par intradermoréactions hebdomadaires de protéines non spécifiques (par exemple l'hémostyl), Gougerot et Peyre signalent qu'« il faut avoir soin de « ne pas répéter les injections jusqu'à l'immunisation, sinon la réaction s'amoin-drit et évolue vers le « stade d'une vaccination ». Le but poursuivi étant

l'accroissement de la capacité générale de la sensibilisation, il faut s'en tenir aux réactions de la première phase ; et comme le sort des hétéroallergies paraît lié aux sensibilisations spécifiques, un sujet réagissant contre l'hémostyl sera susceptible, aidé par le traitement chimiothérapique, de réagir aussi utilement contre le tréponème.

D'autres auteurs, à l'encontre de Gougerot et Peyre, n'aboutirent pas aux mêmes résultats que Dujardin. Ainsi Coumétoù, qui, utilisant l'hémostyl, obtint un pourcentage de résultats positifs inférieur à celui de Dujardin, surtout dans la syphilis tertiaire. Les résultats furent également différents dans la paralysie générale et le tabès :

7 syphilis primaires	2	Luétines positives
14 syphilis secondaires	4	— —
6 syphilis tertiaires cutanées.	3	— —
2 syphilis tertiaires nerveuses.	1	— —
6 tabès	4	— —
44 paralysies générales	15	— —

Après une étude comparative de divers auteurs, Coumétoù conclua que « la diversité des résultats obtenus par chaque auteur, le plus souvent dans des cas comparables entre eux, nous interdit de considérer que les résultats d'intradermoréactions à l'hémostyl, peuvent servir de base à une systématisation de la syphilis ».

En 1928, Abulker, travaillant avec de la tuberculine et de l'hémostyl chez 180 syphilitiques algériens

et européens, aboutit à une conclusion analogue. Il affirma qu'il n'existait pas de parallélisme entre les cuti-réactions à la tuberculine et les intradermoréactions à l'hémostyl.

A la même époque, Artoum fit une étude comparative des réactions à la lutéine, à l'hémostyl et à la tuberculine :

Cas	Lutéine % +	Hémostyl % +	Tuberculine % +
10 syphilis secondaires	40	20	50
6 syphilis latentes	66	83	66
4 syphilis tertiaires	100	100	100
4 tabès	50	25	50
3 Paralysies générales	0	33	66

L'auteur fut amené à conclure que dans un grand nombre de cas, il existe une concordance ; mais si l'on considère les nombreux cas de discordance, on voit qu'on ne peut regarder les réactivités spécifiques et non spécifiques de la syphilis comme une unique modalité de réaction.

Paulian se rapportant aux travaux de Dujardin et de Decamps recommanda la technique de ces derniers.

Morhardt, se basant sur des considérations d'ordre théorique, émit l'hypothèse que le chancre était une manifestation allergique. Il expliqua cette idée en disant : « Comme l'immunité, cette allergie gagne
« de proche en proche à partir du lieu d'inoculation,
« c'est-à-dire, à partir de l'endroit où les cellules ont
« été le plus précocement et le plus profondément

« modifiées par les toxines venant des spirochètes.
« Les premiers spirochètes détruits sensibilisent les
« cellules situées à proximité ; celles-ci réagissent
« sous l'influence des spirochètes subsistant en don-
« nant naissance à la lésion initiale. La présence de
« substances capables de dévier le complément dans
« la sérosité du chancre, à une période où le Was-
« serman est encore négatif dans le sang, est un té-
« moignage significatif des modifications qui se pro-
« duisent au niveau de la lésion initiale ».

Stuhmer, au contraire, trouva que le chancre initial n'était pas une réaction allergique. Son induration serait due à l'œdème, conséquence de l'altération des vaisseaux lymphatiques. La généralisation qui devient manifeste avec la roséole, est en relation avec les processus d'immunité. Plus tard, au cours de la quatrième année, les spirochètes se font plus rares, alors que les tissus de l'organsime présentent à l'égard de ces germes des réactions qui vont en s'accroissant.

Travaux allemands

Simultanément avec les travaux effectués en Amérique et en Belgique, des recherches étaient poursuivies par des auteurs allemands et autrichiens. Parmi ceux-ci, Planner, qui, en 1929, publia une étude sur la réaction à la luétine organique dans la syphilis tertiaire et dans l'hérédo-syphilis.

Sur 106 cas de syphilis tertiaire, Planner trouva :

79 luétines positives, c'est-à-dire 80 %, et sur 18 cas d'hérédo-syphilis : 16 luétines positives, c'est-à-dire 90 %.

Une partie de son travail fut consacrée à la réaction à la luétine dans les kératites syphilitiques et non syphilitiques : 45 cas de kératite interstitielle présentèrent 39 luétines positives, et dans 23 cas de kératite non syphilitique, la réaction à la luétine se montra toujours négative.

Ces résultats expliquèrent la valeur que Planner attribuait à la réaction à la luétine pour la différenciation entre la kératite syphilitique et la kératite non syphilitique.

La technique de Planner comportait une injection intradermique de 0 cc. 2 de luotest. La lecture de la réaction s'effectuait au bout de 24 heures et était renouvelée au bout de 48 heures pour éliminer les réactions négatives.

D'après Planner, une réaction positive se manifestait par une plaque nettement délimitée, de couleur rouge pâle à rouge foncé, de 3 à 5 centimètres de diamètre et souvent entourée d'une couronne périphérique. Le point capital pour cet auteur était le gonflement urticarien de la plaque et sa bordure nette.

L'année suivante, Planner donna à la question une portée plus large avec ses expériences sur le traitement de la syphilis (surtout de la syphilis maligne) par la vaccinothérapie. Des essais d'immunothérapie avaient déjà été faits plusieurs années auparavant

par Metchnikoff et Roux, qui tentèrent d'abord d'atténuer le virus par passages répétés sur le singe et d'obtenir ainsi un vaccin non nuisible à l'homme. Ces expériences échouèrent, et même après 37 passages successifs sur le singe, Finger et Landsteiner purent inoculer une syphilis typique à des chimpanzés.

En collaboration avec Muller, Planner avait constaté l'apparition de réactions focales chez des syphilitiques après inoculation avec la luétine organique. Ces réactions focales sont en partie subjectives et en partie objectives.

Point capital, à la suite de ces réactions focales, se produit une amélioration notable au niveau des foyers malades : diminution de la douleur et guérison des ulcères. Dans son article, Planner cite trois cas typiques de traitement par des protéines spécifiques :

1) CAS DE MULLER ET PLANNER

Eruption de caractère malin (plaque de rupia de la face et du tronc, ulcères des extrémités, périostite des tibias, papules humides des lèvres, mauvais état général) non influençable par le traitement mixte (914 et salicylate de mercure). Après quatre injections intra-veineuses de 0 cc. 3 de luétine organique, des réactions focales apparurent au niveau des papules et des tibias. Ensuite, une seule piqûre de 914 suffit pour faire disparaître toutes les lésions. La réaction de Wasserman resta toutefois positive malgré les injections répétées de 914 et de luétine.

2) CAS DE PERUTZ

Syphilis secondaire avec récidives pendant deux ans et demi, à caractère malin (rupia de la face et du tronc, papules périanales, syphilides palmaires, syphilides ulcéreuses du tronc, syphilides ulcéro-serpigneuses du scrotum, papules des amygdales, syphilides pustuleuses du front) non influençable par le traitement mixte. Après six injections intraveineuses de 0 cc. 5 de luétine organique il y eut guérison des lésions, positivation du Wasserman qui se négativa par la suite.

3) CAS DE ROSNER

Syphilis secondaire avec récidives (papules linguales, périanales, puis généralisées au tronc et au scrotum) malgré le traitement mixte. Après 7 injections intraveineuses de 0 cc. 2 de luétine organique, il se produisit des réactions focales intenses au niveau des papules. Le Wasserman, de négatif devint positif, puis à nouveau négatif. La disparition des lésions fut aidée par deux piqûres de 914.

Dans ces trois cas, où la chimiothérapie était inefficace, les symptômes ont été nettement améliorés par la vaccination à la luétine organique de Müller-Brandt. Dans un cas, cette amélioration s'est produite avec la luétine seule ; dans les deux autres, il y eut association avec la chimiothérapie, mais à des doses minimales (cas 1 : 0 cc. 60 ; cas 3 : 0 cc. 15 et 0 cc. 45) et de toutes façons inférieures à celles utilisées auparavant sans résultat.

Comment expliquer le mode d'action de la luétine ? Planner pense « que le vaccin augmente le

« pouvoir de défense de l'organisme, ce qui conduit
« à une guérison clinique parfois spontanée (cas 2)
« ou, à un changement dans l'organisme tel, que la
« médication antisypilitique devient plus efficace
« (cas 1 et 3) ».

Les résultats encourageants de Planner sont intéressants par rapport à ceux de Barker, qui a eu, comme nous l'avons vu, 5 échecs sur 7 syphilitiques traités par la vaccinothérapie. Cette divergence semble surtout due au fait que Planner utilisa des injections intraveineuses tandis que Barker utilisa des injections intradermiques. En outre, Planner combina la chimiothérapie à la vaccinothérapie ; Barker, lui, n'eut recours qu'à cette dernière.

Toutefois, Barker admit comme Planner que la luétine organique pourrait présenter une certaine valeur pratique dans le traitement de la syphilis maligne et récidivante.

A la même époque, Stein s'est occupé de la réaction au luotest et surtout de la différenciation entre les réactions spécifiques et les pseudo-réactions. Pour lui (et pour Planner d'ailleurs) il faut toujours viser les caractères spéciaux de la réaction : plaque urticarienne ou érysipéloïde nettement délimitée. La réaction positive peut quelquefois atteindre une taille considérable et s'accompagner d'une lymphangite et de la formation de pustules et de nécrose.

Stein constata des réactions à la luétine positives dans la syphilis tertiaire et l'hérédo-syphilis ; il affirma qu'en cas de luétine négative, ces deux types

de syphilis pouvaient être exclus en toute probabilité.

Tous les auteurs à cette époque n'attribuèrent pas une telle valeur aux intradermoréactions et certains mêmes obtinrent des résultats contradictoires ; tel Gryzbowski, qui, en 1930, publia un travail critiquant les théories émises par Dujardin et Decamps. Utilisant d'abord le sérum de cheval, Gryzbowski trouva qu'à la suite d'injections intradermiques répétées, il y avait alternativement réaction anergique et réaction allergique. Sa technique, en effet, consista à faire une injection intradermique de sérum de cheval chaque semaine pendant quatre à douze semaines.

Dans un groupe de 72 cas non syphilitiques, après la première injection intradermique, il obtint 20 % de luétine positive ; mais à la suite d'injections ultérieures, il y eut augmentation d'intensité des réactions, puis apparition d'une phase anergique suivie d'une phase allergique.

Ses expériences portèrent ensuite sur 119 cas syphilitiques. Parmi ceux-ci :

81 cas de syphilis récente et latente fournirent 33 % de luétine positive.

Chez 21 cas de parasyphilis il y eut 29 % de luétine positive.

A cause de ces chiffres élevés, Gryzbowski ne put pas considérer, à la façon des auteurs belges, qu'il s'agissait là de syphilis anallergiques.

Chez 17 cas de syphilis tertiaire, il obtint 50 % de luétine positive.

Ce groupe, qui correspond au groupe de syphilis allergique des auteurs belges, ne présente pas pour Gryzbowski un chiffre suffisamment élevé de réactions positives.

Ainsi, Gryzbowski conclua que la différenciation en syphilis allergique et anallergique n'est presque pas possible, même à l'aide des injections intradermiques.

Il expliqua cette divergence d'opinion avec les auteurs belges par le fait que ceux-ci « ont poursuivi « les injections jusqu'à un résultat positif ; par conséquent, ils ont obtenu des réactions positives plus « fréquentes (réactions démontrant pour eux une « syphilis allergique) et des réactions négatives « moins fréquentes (démontrant une syphilis anallergique) ». Gryzbowski précisa, d'ailleurs, que si l'on continuait les intradermoréactions après obtention d'un résultat positif, l'évolution ultérieure de la réaction serait semblable dans la syphilis allergique et dans la syphilis anallergique.

Etant donné que la différenciation était impossible par des moyens non spécifiques, il entreprit des études plus approfondies avec la luétine organique (injections intradermiques de 0 cc. 2 de luétine Busson).

La réaction atteignait son maximum d'intensité après 24 heures : type inflammatoire exsudatif, c'est-

à-dire érythème, exsudat séreux, pouvant aller jusqu'à la formation d'un bulle.

Il étudia 98 cas de syphilis ainsi répartis :

	Nombre de cas	Lutéine positive
Syphilis primaire et secondaire	70	65
Syphilis tertiaire	11	4
Parasyphilis	17	13

Gryzbowski indiqua que même avec emploi de luétine organique, la différenciation entre syphilis allergique et syphilis anallergique était impossible comme le témoignent ses chiffres.

Ces résultats sont analogues à ceux obtenus avec le sérum de cheval. Ceci, selon Gryzbowski, serait dû au fait que la luétine de Busson contient des albumines. Herb est du même avis, c'est-à-dire que les albumines contenues dans la luétine provoquent des réactions non spécifiques ; comme corollaire, il propose l'utilisation de luétines préparées à partir de culture de spirochètes et ne contenant pas de milieux de culture.

Fessler, lui, donna un plus large crédit à la réaction à la luétine organique. En 1931, il fit un rapport basé sur des travaux effectués avec la technique usuelle, utilisant le luotest sur 300 cas de syphilis à des périodes différentes et 150 cas de non syphilis.

Il obtint le plus grand pourcentage de luétines positives dans la syphilis tertiaire ; c'est surtout à cette période de la maladie que la réaction se montre spé-

cifique : sur 28 cas de syphilis tertiaire, il y eut 26 luétines positives (92 %).

D'autres auteurs, avec des luétines différentes, ont obtenu des résultats similaires, comme le témoignent les chiffres suivants :

Klausner		93 %	L. +	utilisant	Luétine Klausner
Muller-Stein	.	87 %	L. +	—	— Muller-Stein
Planner		80 %	L. +	—	— Planner
Lehner-Rajka		83 %	L. +	—	— Busson
Wolf		100 %	L. +	—	— Busson
Saint de					
Aja et Gome.		84 %	L. +	—	— Busson

On remarque un léger écart dans les résultats, écart imputable aux différentes luétines employées et aux différentes interprétations des auteurs.

D'après Muller, Stein et Planner, le résultat de la réaction dépend de la forme du tertiarisme ; les pourcentages les moins élevés de résultats positifs s'observant dans les formes superficielles. Ainsi Planner, sur 16 formes superficielles n'observa que 8 luétines positives.

Pour Fessler, ces résultats uniformément élevés indiqueraient la supériorité du luotest sur les autres luétines organiques.

Il porta ensuite ses expériences sur 42 cas d'héredo-syphilis ainsi répartis :

	Cas	Lutéine positive
Accidents cutanés et muqueux	2	1
Maladies des yeux et des oreilles..	14	12
Processus gommeux	1	1
Pas d'évidence clinique	25	9

Ces chiffres représentent 55 % de luétines positives, chiffre faible par rapport à ceux de Klausner, 100 % de luétines positives, et à ceux de Muller et Stein, 84 % de luétines positives. Fessler expliqua ces différences par le fait que les cas de ces auteurs ont été tous des cas florides, tandis que la moitié des siens étaient sans évidence clinique.

Dans un groupe comprenant 68 cas de syphilis récentes, Fessler obtint :

3 luétines positives sur 30 cas de syphilis primaire.

6 luétines positives sur 38 cas de syphilis secondaire.

Ces résultats diffèrent un peu de ceux obtenus par d'autres auteurs :

Klausner et Wolf : syphilis secondaire donne toujours des luétines négatives.

Planner : syphilis primaire donne toujours des luétines négatives.

Planner : syphilis secondaire donne quelquefois des luétines positives.

Muller et Stein : syphilis primaire et secondaire fournissent des résultats faiblement positifs ou douteux.

Lehner-Rajka : syphilis primaire 40 % luétines positifs.
syphilis secondaire 10 % luétines positifs.

Sur 150 contrôles non syphilitiques, il n'y eut que 5 luétines positives. D'autres auteurs obtinrent des chiffres analogues :

Klausner, Lehner-Rajka : luétines toujours négatives chez les non syphilitiques.

Muller, Stein : trois luétines faiblement positives sur 140 non syphilitiques.

Boas-Stump : cinq luétines positives sur 248 non syphilitiques.

Fessler entreprit également une étude sur des cas de syphilis récente et des cas normaux, en utilisant la tuberculine et la trichophytine, mais sans résultats nets. La réaction à la tuberculine n'est pas à recommander à cause des possibilités d'erreur.

Sur 121 cas de syphilis latente, Fessler obtint 17 luétines positives (14 %). Il mit en lumière le fait qu'une luétine positive au cours de syphilis latente peut avoir une importance capitale, décelant une syphilis tertiaire jusque-là non manifeste cliniquement.

Le Wasserman est naturellement supérieur à la luétine dans la syphilis secondaire latente. Il est pourtant intéressant de citer les statistiques de Fessler : sur 11 cas à luétine positive, il nota cinq Wasserman négatifs. La coexistence de luétine positive et de Wasserman négatif dans la syphilis latente a déjà été remarquée, et a suscité plusieurs interprétations. Pour Fessler, une luétine positive dans la syphilis latente peut indiquer un début de processus tertiaire sans qu'il y en ait la moindre évidence clinique ; par

conséquent, il faut considérer la coexistence de la luétine positive avec le Wasserman négatif comme un signe défavorable dans l'évolution. Un tel résultat réclame un examen approfondi du malade, un contrôle continu, et pourrait éventuellement indiquer une reprise du traitement.

Fleischmann fut parmi les premiers à considérer les rapports entre les trois réactions : luétine, Wasserman-sérum, Wasserman-liquide céphalo-rachidien, et à tâcher d'en tirer des conclusions pronostiques. Arzt-Fuhs et Konrad conclurent qu'une syphilis tertiaire à luétine négative a de plus grandes chances d'évoluer vers la parasymphilis qu'une syphilis tertiaire à luétine positive.

Dans le même ordre d'idée, Fessler étudia les rapports entre le Wasserman-liquide céphalo-rachidien et la luétine chez 46 syphilitiques latents sans signe clinique de syphilis tertiaire, ni signes neurologiques, et chez qui la maladie remontait à plus de trois ans.

Les résultats furent ainsi répartis :

Parmi 46 cas de syphilis latente, il y eut :

10 luétines positives, dont :

10 W LCR négatifs ;

0 W LCR positif.

36 luétines négatives, dont :

23 W LCR négatifs ;

13 W LCR positifs.

Comme le montre ce tableau, aucun Wasserman-liquide céphalo-rachidien positif ne fut observé pa-

rallèlement avec une luétine positive, tandis que dans 37 % des luétines négatives, il y eut une réaction de Wasserman-liquide céphalo-rachidien positive. Ceci semble confirmer les conclusions d'Arzt-Fuhs et Konrad.

Trois ans plus tard, Fessler fit des recherches approfondies sur les modifications histologiques subies par la peau après injections intradermiques de luétine. Ces recherches furent faites avec le luotest de Muller et Brandt sur 25 syphilitiques de types divers, et les excisions histologiques furent exécutées à des étapes différentes de la réaction (12 heures à 7 semaines). Les résultats furent en accord avec ceux d'autres auteurs : dans une réaction à la luétine datant de quelques heures, Klausner, Planner et Strickler trouvèrent une inflammation non spécifique, tandis que dans une luétine plus ancienne, Benedek, Planner et Zieler obtinrent des réactions tuberculoïdes. Il est à noter qu'il existe une grande ressemblance entre l'aspect histologique de l'érythème induré de Bazin et beaucoup de sarcoïdes, et l'image de la réaction à la luétine.

A cause de ces similitudes, Fessler conclua au caractère allergique de la réaction.

A la même époque, Fellner étudia l'influence des médications iodurées sur la réaction à la luétine, utilisant la luétine organique de la Hautklinik de Breslau. Cette technique consistait en l'injection intradermique de 0 cc. 2 de cette luétine avec lecture au bout de 48 heures. Ce après quoi, il était administré

20 grammes de iodure de potassium pendant une période de 17 jours ; ensuite une deuxième réaction à la luétine était faite. Les travaux portèrent sur 120 cas, dont 72 non syphilitiques et 48 syphilitiques de toutes périodes.

Sur 48 syphilitiques, il y eut :

13 luétines positives ;

35 luétines négatives, dont 19 (54 %) se sont positivées après ingestion de I K.

Sur 72 non-syphilitiques, il y eut :

2 luétines positives ;

70 luétines négatives, dont 26 (37 %) se sont positivées après ingestion de I K.

L'auteur conclut donc, qu'il est risqué de parler de la spécificité de la réaction, surtout chez des personnes âgées (atteintes souvent d'artério-sclérose et prenant de l'iodure de potassium). Dans leur cas, on pourrait penser à tort à la syphilis à cause de cette fausse réaction positive.

Des doutes sur la spécificité de la réaction furent encore émis par Martenstein et Granzow-Irrgang, qui trouvèrent dans le lupus érythémateux des réactions positives aussi intenses que dans la syphilis tertiaire.

Les recherches sur les modifications de l'allergie dans la paralysie générale après malariathérapie sont peu nombreux. On peut citer Fellner, qui, en 1930, trouva que « la malariathérapie intensifiait la réaction à la luétine dans un tiers des cas » ; et Dattner qui, en 1933, démontra que la cuti-réaction à

la tuberculine, négative dans la paralysie générale, se positivait après malariathérapie. Ces travaux furent vérifiés par Palmieri.

Valentova et Obretel consacrèrent une étude sur la réaction au luotest en tant qu'aide-diagnostic dans l'hérédo-syphilis latente. Chez 173 enfants cliniquement et sérologiquement négatifs, ils obtinrent 15 luétines positives. Selon ces auteurs, cette intradermo-réaction complèterait les fines réactions sérologiques dans le dépistage des cas difficiles de syphilis latente congénitale.

Travaux italiens

Les auteurs italiens ont fait peu de recherches nouvelles sur cette question ; la plupart d'entre eux se sont attachés à contrôler les travaux déjà effectués. Pourtant, deux auteurs, Bizzozero et Bernucci, en 1928, ont dirigé leurs travaux dans un sens nouveau. S'appuyant sur le fait, admis par tous, que les réactions provoquées par l'injection des différentes luétines culturales et organiques sont dues, en partie au moins, à la présence de substances non spécifiques, et se basant sur la supposition que la réaction provoquée par des tréponèmes morts doit être notablement différente de celle que provoquent des tréponèmes vivants, ils injectèrent de l'exsudat frais tréponifère, extrait au moyen de ventouse à la surface de manifestations secondaires.

Ils constatèrent que la réaction allergique se manifestait presque toujours au bout de 16 heures. Au

cours de la syphilis primaire, l'allergie apparaissait assez précocement dans 78 % des cas, sous forme de taches érythémateuses plus ou moins infiltrées, ou de véritables papules. Dès l'apparition des manifestations secondaires elle diminuait un peu de fréquence (73 %), mais dans les périodes latentes et tertiaires, il y avait 100 % de réactions positives. Des résultats analogues furent obtenus avec l'exsudat chauffé pendant deux heures à 48°; ce dernier, cependant, donna une réaction plus faible et plus courte que celle fournie par l'injection du même exsudat frais.

L'importance du rôle joué par le tréponème vivant dans l'apparition des réactions allergiques, comparée à celle du rôle joué par le tréponème mort, explique le grand pourcentage de résultats positifs obtenus dans les périodes primaire et secondaire, au contraire des résultats tout à fait opposés fournis par les luétines diverses.

Cette méthode, bien qu'intéressante, n'est pas justiciable d'une application pratique. En outre, Bizzozero et Bernucci ne trouvèrent pas de parallélisme entre les réactions allergiques vis-à-vis du tréponème, et les réactions allergiques vis-à-vis du sérum de cheval et de la tuberculine; pour une large part, les premières furent positives, les secondes négatives.

Cortia, par les résultats qu'il obtint avec le sérum de cheval chez 70 syphilitiques, conclua à l'impossibilité d'utiliser cette réaction pour tester l'état allergique d'un sujet syphilitique.

Moretti, travaillant avec le luotest de Muller et

Brandt, le juga non spécifique et moins sensible que le Wasserman dans la syphilis tardive.

En 1932, Ciarrocchi publia un travail important sur des recherches au sujet du luotest de Muller et Brandt. Il employa la technique habituelle et injecta le luotest à la dose de 0 cc. 20. La lecture de la réaction s'effectua 48 heures après l'injection ; fut considérée comme réaction positive une papule infiltrée, rouge, d'au moins 5 mm. de diamètre, et entourée d'une zone érythémateuse de largeur variable.

27 malades, indemnes de syphilis, présentèrent des réactions uniformément négatives. Chez 79 syphilitiques, il y eut 44 résultats positifs. Les réactions les plus intenses s'observèrent dans l'hérédo-syphilis et dans la syphilis tertiaire. Pour Ciarrocchi, c'est dans ces deux dernières manifestations de la syphilis que le luotest serait d'un aide-diagnostic précieux et pourrait être considéré comme un complément utile des réactions sérologiques.

Ciarrocchi jugea en outre que le luotest présenterait, en dehors de son intérêt diagnostique, une certaine valeur thérapeutique dans les cas où le traitement mixte arsenico-bismuthique était rendu impossible à cause d'une résistance ou d'une intolérance totales ou partielles. Dans de telles circonstances, une combinaison du traitement mercuriel avec des injections intradermiques de luotest serait une méthode thérapeutique nouvelle qui, bien que ne remplaçant pas la cure mixte, la compléterait, surtout dans les cas de syphilis maligne.

En 1934, Bizzozero et Ferrari, essayant les réactions de la peau de syphilitiques vis-à-vis de différents antigènes, conclurent que « le luotest était entre
« tous celui qui donnait les résultats les plus cons-
« tants et probants, de sorte que la réaction provo-
« quée par lui ne doit pas être considérée comme
« une réaction à protéine quelconque, mais comme
« une réaction avec un caractère de spécificité ».

DISCUSSION

Bien que la réaction à la luétine ne soit pas entrée dans la pratique courante, les principes sur lesquels elle est fondée paraissent scientifiquement justes. Lorsque l'on considère les résultats obtenus au sujet de la spécificité de la réaction, même à travers l'orage des controverses, il est difficile d'échapper à la conclusion que ce n'est pas uniquement l'organisme spécifique qui détermine la réaction, mais une propriété curieuse de la peau pouvant exister exceptionnellement chez des gens normaux et se manifestant sous sa forme la plus caractéristique dans les périodes tardives de la syphilis.

Les critiques subies par la réaction à la luétine ne sont pas tout à fait méritées. Il semble avoir été bien établi que la réaction se montre pratiquement négative chez les personnes indemnes de syphilis. Cependant, certaines faiblesses de cette épreuve, telle que l'existence de pseudo-réactions, bien que critique légitime, l'ont emporté sur ses avantages manifestes.

Il faut déplorer que malgré les améliorations apportées aux réactions sérologiques lors de ces dernières années, on se soit relativement peu attaché à développer la réaction à la luétine, bien que beau-

coup d'auteurs depuis Noguchi aient fait sentir la nécessité de lui donner un plus grand essor.

Le manque de spécificité n'est pas un argument plus valable contre l'application pratique de la réaction à la luétine que contre celle de la réaction de Wasserman. La première ne dépend pas d'un facteur plus variable que la seconde ; elles sont basées chacune sur des phénomènes totalement différents : l'une est due à l'allergie qui apparaît tard, l'autre, aux anticorps qui apparaissent tôt.

La valeur de la luétine a été interprétée le plus souvent dans la lumière des comparaisons faites avec le Wasserman. Or, une comparaison entre ces deux réactions n'est pas justifiée : seule, chacune fournit une partie de la vérité ; ensemble, elles se complètent.

En matière de diagnostic, une réaction additionnelle est toujours chose utile. Ainsi, dans la phase latente de la syphilis acquise et congénitale, là où la maladie reste cliniquement inapparente, et là où les épreuves sérologiques sont si souvent déficientes, un besoin urgent d'autres auxiliaires de diagnostic se fait sentir.

Etant donné les espoirs qu'elle a permis de mettre en elle, la réaction à la luétine ne doit pas être abandonnée, mais mérite, tout au contraire, encore des tentatives de perfectionnement.

Après l'étude que nous avons faite, il nous paraît qu'avec les modes actuels de préparation, les différentes lutines organiques donnent des résultats nette-

ment supérieurs à ceux donnés par les luétines culturales. Plusieurs caractéristiques différencient, d'ailleurs, ces deux préparations :

1° Les luétines organiques montrent une spécificité plus élective pour certaines périodes de la syphilis.

2° Les réactions positives se manifestent par une plaque urticarienne nettement délimitée, facilement lisible et distinguable des pseudo-réactions, au contraire des réactions fournies par les luétines culturales.

3° La plupart des auteurs sont d'accord pour admettre que les réactions à la luétine organique ne sont pas influencées par l'ingestion de différentes substances telles que les bromures, les iodures, etc...

En outre, les luétines organiques sont plus faciles à préparer que les luétines culturales. Elles ont toutefois le désavantage de ne pas être constantes et on leur a reproché de contenir une grande quantité de protéines étrangères. Cette critique perd de son poids par le fait que ces protéines provoquent une proportion négligeable de pseudo-réactions.

Parmi les luétines organiques existantes, celle qui jouit de plus de faveur auprès des auteurs est le luotest de Muller et Brandt, préparée actuellement par le Staatliches Serothérapeutisches Institut, à Vienne. Pourtant, nous tenons à signaler que la luétine organique de Kolmer, expérimentée par lui-même et par ses élèves, fournit des résultats de même ordre que le luotest.

Pour que les réactions à la luétine puissent pren-

dre dans la pratique un développement plus considérable, il est de première nécessité de procéder à une standardisation et de sa technique et de son interprétation. En effet, des expériences faites par différents auteurs, pour être comparables entre elles, doivent être dirigées suivant une technique unique, et le résultat doit être exprimé de la même façon. Déjà chez les auteurs anciens, ces différences de techniques se font sentir : Noguchi injecta la luétine à la dose de 0 cc. 05, Nobl et Fluss, à la dose de 0 cc. 1, Bärmann et Heinemann, à la dose de 0 cc. 035. Kammerer procéda à la lecture trois jours après l'injection et Nobl et Fluss considérèrent que la réaction n'atteignait son maximum qu'au bout du huitième jour.

Même parmi les auteurs plus récents, il existe une certaine divergence de technique : Hollander emploie la dose de 0 cc. 1 à 0 cc. 2 ; Alderson injecte 0 cc. 05 de parties égales de sérum physiologique et de luétine.

Ces différences de technique étaient souvent dues aux différences de qualité des luétines elles-mêmes. Mais aujourd'hui où il n'y a guère que le luotest et la luétine de Kolmer qui aient fait preuve d'une certaine valeur, les différences de technique n'ont plus raison d'être. La standardisation s'impose.

En ce qui concerne la fabrication des diverses luétines, presque tous les auteurs se sont ralliés à l'opinion que la valeur d'une préparation luétinique croît proportionnellement avec sa concentration en spiro-

chètes. C'est ainsi que Kolmer, Tuft et Rule, au cours de leurs expériences, émirent l'avis que « une concentration plus élevée de spirochètes dans les lués » fournirait un pourcentage plus élevé de réactions positives ».

Herb, lui, se préoccupa peu de la teneur des luétines en tréponèmes ; il s'attacha plutôt à l'étude des modifications à apporter utilement dans leur composition. Ses théories sont si fécondes en possibilités que nous les citons ici un peu en détail.

Selon Herb, les substances spécifiques qui provoquent les symptômes inflammatoires au niveau des réactions cutanées ne sont pas diffusées par des microbes vivants, mais, tout au contraire, sont élaborées au cours de la désintégration *in vitro* ou *in vivo* d'organismes tués.

L'injection d'un antigène quelconque n'est suivi de phénomènes inflammatoires apparents que si cet antigène est dégradé par des ferments spécifiques avec formation de produits irritants. Par exemple, une molécule protéinique contient un noyau qui devient de plus en plus toxique au fur et à mesure qu'il est dénudé des structures complexes qui l'entourent et qui composent le reste de la molécule. Ce noyau toxique est le même dans toutes les protéines animales et végétales ; il est non spécifique, il a une réaction acide, et par son injection ne confère pas l'immunité.

Mais avant d'arriver à ce stade de poison acide non spécifique (c'est le nom donné par Herb à cette

substance), la dégradation passe par le stade de toxine spécifique, ainsi que le montre ce schéma :

molécule primitive —> toxine spécifique —> poison acide non spécifique —> produit final non nuisible.

Les toxines spécifiques sont — paradoxe — non toxiques. Leur injection, ainsi que celle des micro-organismes (molécule primitive), confère l'immunité. Cependant, ces deux substances n'ont pas pour les tests cutanés une valeur antigénique égale. Les toxines ont une action plus rapide et plus efficace que les microbes dont elles dérivent. Ceci pour une raison évidente : les poisons responsables des symptômes inflammatoires des réactions cutanées sont élaborés plus rapidement et plus abondamment à partir des toxines (substances ayant déjà subi une certaine dégradation), qu'à partir des microbes non altérés.

Les bons résultats obtenus avec la tuberculine sont justement dus au fait que les cultures de bacilles de Koch renferment des quantités considérables de toxines prêtes à être utilisées dans les injections intradermiques. Au contraire, dans les cultures de tréponèmes, les toxines spécifiques ne sont pas fournies en quantité suffisante. Par conséquent, pour obtenir dans la syphilis, le maximum de réactions cutanées spécifiques, il ne suffit pas d'employer les cultures de tréponème qui ne représentent que des suspensions microbiennes ; il faut aller plus loin. Ainsi que le dit Herb, « nous ne pouvons pas nous attendre à

« obtenir un antigène syphilitique spécifique avant
« d'avoir réussi la dégradation des tréponèmes jus-
« qu'à un stade de désintégration semblable à celle
« des toxines ».

Cette conclusion de Herb est, nous semble-t-il, très suggestive d'une nouvelle orientation des recherches.

Les contributions des auteurs belges, surtout celles de Dujardin, au sujet de l'hétéroallergie, ne sont pas moins intéressantes. Bien que non admise par tous les auteurs, il semble que la notion d'hétéroallergie soit justement fondée. Elle a une certaine valeur et permet d'expliquer les effets curatifs des traitements non spécifiques, telle que la malariathérapie.

Mais, Dujardin paraît donner une trop grande importance à sa théorie quand il attribue à la hétéroallergie et à ses corollaires (protéino-pronostic et protéino-thérapeutique non spécifiques) une place prépondérante dans les moyens de combattre la syphilis.

Il est admis que l'allergie dans la syphilis se présente comme un phénomène double : allergie spécifique et allergie non spécifique, ou hétéroallergie. Mais se rallier à l'allergie non spécifique plutôt qu'à l'allergie spécifique nous paraît être erroné, d'autant plus que l'emploi des antigènes spécifiques dans le diagnostic de la syphilis n'offre aucun danger.

Une utilisation plus grande des antigènes spécifiques offre l'avantage de faire progresser les recherches dans le sens de l'allergie spécifique, avenir de la question. Au point de vue thérapeutique, bien que

l'allergie non spécifique soit capable d'apporter une certaine aide, c'est la vaccinothérapie spécifique qui mérite des recherches approfondies. Les cas cités par Planner sont extrêmement probants à cet égard ; ils mettent en lumière les possibilités de la vaccinothérapie, principalement en matière de syphilis maligne.

La question de la vaccinothérapie dans la syphilis peut soulever tous les enthousiasmes ; pour lui donner une portée de plus grande envergure, il est nécessaire de commencer les recherches par une amélioration des luétines.

Une des applications les plus saisissantes du rôle de l'allergie dans la syphilis est celle fournie dans le cas de la parasyphilis. Beaucoup d'auteurs sont d'accord avec Dujardin pour admettre que l'évolution de la syphilis vers la paralysie générale ou le tabès témoigne d'une certaine hypo-allergie, pouvant aller jusqu'à une anergie complète. Cette hypo-allergie peut être suivie d'une recrudescence de l'allergie après un traitement allergisant, tel que la malaria-thérapie (Dujardin, Fellner, Dattner, Palmieri). Ce fait, bien qu'à peu près certain, a besoin cependant d'une vérification plus serrée, portant sur un grand nombre de cas suivis pendant un grand nombre d'années.

CONCLUSIONS

I. — Avec les modes de préparation actuellement à notre disposition, les luétines culturales cèdent le pas aux luétines organiques, parmi lesquelles le luotest de Muller et Brandt et la luétine organique de Kolmer paraissent être le plus au point.

II. — Une standardisation de technique est nécessaire pour pouvoir assurer une comparaison logique et non entachée d'erreurs entre les résultats des divers auteurs.

III. — Les recherches au sujet de l'amélioration des luétines doivent être orientées non seulement dans la direction de concentration en tréponèmes, mais encore, comme l'a indiqué Herb, dans le sens d'une augmentation de la teneur en toxines.

IV. — La notion de l'hétéroallergie a rendu de grands services à l'étude des diverses manifestations de la syphilis. Mais nous pensons qu'actuellement les recherches devraient être dirigées plutôt dans le sens de l'allergie spécifique, la seule capable d'apporter des éléments nouveaux utilisables dans le diagnostic et la thérapeutique de la syphilis.

V. — La marche de l'allergie dans la paralysie générale, témoignée par les intradermoréactions, avant et après malariathérapie, mérite une étude très poussée et de longue haleine.

Vu :

**LE DOYEN,
ROUSSY.**

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
GOUGEROT.**

Vu et permis d'imprimer :

**LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLÉTY.**

BIBLIOGRAPHIE

Nous rapportons ici la liste des auteurs que nous avons consultés. Parmi le très grand nombre d'ouvrages parus sur ce vaste sujet, nous avons choisi les plus récents et ceux qui contiennent des apports nouveaux. Pour avoir la bibliographie complète de la question, il suffira de se référer aux auteurs cités ci-après, lesquels reproduisent des listes des travaux ayant contribué antérieurement à l'étude de la question.

Les articles marqués d'une astérisque sont ceux particulièrement riches en références.

- ABULKER. — Allergie et syphilis (*Thèse Alger*, 1928).
- *ALDERSON. — Value of tests with Commercial Luetin (*Arch. Dermat. and Syph.* N° 5, p. 610, mai 1922).
- *AMBLER. — Diagnostic value of the luetin reaction (*Arch. Dermat. and Syph.* N° 3, t. XXVIII, sept. 1933).
- ARTOUM. — Ricerche sperimentale sulla reativita cutanea nel corso della sifilide (*Giornale Ital. di Dermat. e Sifil.*, juin 1928).
- *BARKER. — Value of organic luetin in diagnosis and treatment of syphilis (*Arch. Dermat. and Syph.* N° 30, p. 676, nov. 1934).

- *BESSEMANS, DUJARDIN et WISER. — Sur l'hypersensibilité cutanée des syphilitiques (*Ann. de Dermat. et Syph.* N° 4, p. 1010, nov. 1933).
- BESSEMANS et DE POTTER. — Epreuves intradermiques d'hypersensibilité chez le lapin (*C. R. Soc. Biologique*, séance belge du 27 juin, 1931, t. CVII, p. 1573).
- *BIZZOZERO et BERNUCCI — Allergia e superinfezione nella sifilide (*Giornale Ital. di Dermat. e Sifil.*, fasc. III, juin 1928, et *Ann. de Dermat et Syph.*, p. 553, juillet 1928).
- BIZZOZERO et FERRARI. — Sur les réactions de la peau des syphilitiques vis-à-vis de différents antigènes (*Bull. Soc. Franç. de Derm et Syph.* N° 41, p. 157, février 1934).
- CARTIA. — Proteino-diagnostico della sifilide per intradermoreazioni con protine aspecifiche (*Giornale Ital. di Dermat. e Sifil.*, avril 1929).
- CIARROCCHI. — Cutireazione nella sifilide (*Policlinico*, (sez. med.). N° 39, p. 553, nov. 1932).
- COUMETOU. — Allergie dans la syphilis (*Thèse Paris*, 1930).
- COUNCIL ON PHARMACY AND CHEMISTRY OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION. — Report as regards inclusion of organic luetin in New and Non-official Remedies (*Journal Amer. Med. Assoc.* N° 101, p. 929, 16 septembre 1933).
- DATTNER. —
(*Med. Klinik.* N° 23, p. 846, 5 juin 1931).
- DUJARDIN. — Un essai de systématisation de la syphilis (*Bull. Soc. Roy. Sc. Med. et Nat. Bruxelles.* N° 5 et 6, p. 54, 1922).
- DUJARDIN. — Allergie au cours de la syphilis (*Paris Medic.*, 13 mars 1924).

- DUJARDIN. — Les syphilis nerveuses : importance de la notion d'allergie dans l'évolution de la syphilis (*Arch. de Dermat. et Syph.*, p. 440, sept. 1929).
- DUJARDIN. — Diagnostic précoce et pathogénique des syphilis acquises et héréditaires (*Ann. de Mal. Vén.* N° 27, p. 259, avril 1932).
- DUJARDIN et DECAMPS. — Influence d'une sensibilisation expérimentale sur l'allergie et les hétéro-allergies (*Bull. Soc. Roy. Sc. Med. et Nat. Bruxelles.* N° 6 et 7, p. 99, 1924).
- DUJARDIN et DECAMPS. — L'allergie, une constituante du terrain : étude pathogénique et thérapeutique (*Arch. intern. med. exp.*, t. I, fasc. 3, p. 539, mars 1925).
- DUJARDIN et DUPREZ. — Allergie dans la tuberculose et la syphilis (*Revue Belge Tuberc.* N° 3, p. 87, mars 1924).
- DUJARDIN et WISER. — Intradermoréactions positives au Luotest dans la syphilis allergique précoce et tardive (*Bruxelles Médical.* N° 42, p. 1133, août 1930).
- FELLNER. — Der einfluss des impfmalariaserums auf den ablauf der Luetinreaktion (*Dermat. Ztschr.*, N° 60, p. 41, décembre 1930).
- *FELLNER. — Zur specifität der Luetinreaktion (*Arch. f. Derm. u. Syph.*, p. 436, 1932).
- FESSLER. — Die diagnostische verwendbarkeit des Luotest (*Arch. f. Derm. u. Syph.*, p. 276, 1931).
- FESSLER. — Die histologie der Luotestreaktion (*Arch. f. Derm. u. Syph.*, p. 305, 1934).
- *GANDY. — Interpretation of dermo-luetinreaction in syphilis (*Arch. Dermat. and Syph.*, t. XXIV, p. 937, décembre 1931).

GOUGEROT et PEYRE. — Proteino-pronostic de la syphilis (*Monde Médical*, N° 720, p. 969, 1^{er} décembre 1927).

GOUGEROT et PEYRE. — Protéinothérapie de la syphilis (*Monde Médical*, N° 724, p. 65, 1^{er} février 1928).

*GRYZBOWSKI. — Die allergie der haut bie der syphilis (*Acta Dermat. Vener.*, t. II, p. 55, mars 1930).

*HERB. — Biology of skin reactions with special reference to tuberculosis and syphilis (*Med. Journ. and Record*, p. 135, 3 août 1927, et p. 217, 17 août 1927).

*HOLLANDER. — Organic luetin: its use in the diagnosis of syphilis (*Arch. Dermat. and Syph.* N° 17, p. 787, juin 1928).

*KAST et KOLMER. — Concerning the cultivation of Spirochaeta Pallida (*Amer. Journ. Syph.* N° 13, p. 419, 1929).

*KOLMER et GREEN BAUM. — Cutaneous allergy in syphilis (*Journ. Amer. Med. Assoc.* N° 25, p. 2063, 16 décembre 1922).

*KOLMER, TUFT et RULE. — A Study of Luetin prepared from syphilitic rabbit testicular tissue (*Amer. Journ. Syph.* N° 2, p. 241, avril 1930).

MORETTI. — Cutireazione ascopo diagnostico col Luo-test di Brandt et Muller (*Riforma Med.* N° 49, p. 1464, 30 septembre 1933).

MORHARDT. — Reinfection, surinfection et allergie dans la syphilis (*Presse Médicale*, N° 37, p. 340, 13 mars 1929).

PALMIERI. — Reazione cutanea nella neurosifilide (*Riforma Med.*, p. 1705, 9 novembre 1931).

PAULIAN. — Pyrétothérapie non-malarique dans les affections syphilitiques du système nerveux (*Arch. Dermato-Syph.*, p. 687, 1929).

- *PLANNER. — Ueber die Organluetinreaktion und ihr
anwendungsbereich (Wein. Klin. Wochenschr.
N° 36, t. XLII, 1929).
- *PLANNER. — Experiments in the vaccinal treatment of
syphilis : a contribution to the therapy of mali-
gnant lues (*Urol. and Cut. Review*, N° 3, p. 150,
mars 1931).
- *STEIN. — Cuti-reaction in syphilis and its significance
in diagnosis and therapy (*Urol. and Cut. Review*,
t. XXXIV, p. 65, janv. 1930).
- STUHMER. — Allergie dans la syphilis. IX^e Congrès in-
ternat. de dermat. et syph. Budapest, 13 sept.
1935. (Résumé in *Presse Médicale*, 27 novembre
1935).
- *TEMPLETON et ANDREWS. — Effects of iodides on orga-
nic luetin reaction (*Arch. Dermat. and Syph.*
N° 28, p. 153, août 1933).
- VALENTOVA et OBRTEL. — Luotest und Meinicke Reak-
tionen in der diagnose der kongenitalen, beson-
deren latenter lues (*Acta Dermat. Vener.*, N° 5,
p. 154, avril 1934).



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

°° °° °° IMPRIMEURS-ÉDITEURS °° °° °°

°° **42, QUAI GAILLETON, 42** °°

°° °° °° °° **LYON** °° °° °° °°



